



Image

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of : **Confirmation No. 3293**  
Koji HANASAKI et al. : Docket No. 2002\_0287A  
Serial No. 10/069,421 : Group Art Unit 1624  
Filed February 26, 2002 : Examiner John M. Ford

2-IMINO-1,3-THIAZINE DERIVATIVES

**CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicants in the above-entitled application hereby claim the date of priority under the International Convention of Japanese Patent Application No. 260780/1999, filed September 14, 1999, as acknowledged in the Declaration of this application.

A certified copy of said Japanese Patent Application is submitted herewith.

Respectfully submitted,

Koji HANASAKI et al.

By Warren M. Cheek, Jr.  
Warren M. Cheek, Jr.  
Registration No. 33,367  
Attorney for Applicants

WMC/JFW/tg  
Washington, D.C. 20006-1021  
Telephone (202) 721-8200  
Facsimile (202) 721-8250  
January 14, 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 1 9 9 9 年 9 月 1 4 日

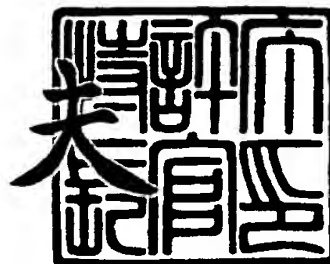
出 願 番 号  
Application Number: 平成 1 1 年 特 許 願 第 2 6 0 7 8 0 号  
[ST. 10/C]: [ J P 1 9 9 9 - 2 6 0 7 8 0 ]

出 願 人  
Applicant(s): 塩野義製薬株式会社

2 0 0 4 年 1 月 5 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康



【書類名】 特許願

【整理番号】 A006034

【提出日】 平成11年 9月14日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D417/00

【請求項の数】 13

【発明者】

    【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院新田壱ノ段町 1

    【氏名】 花崎 浩二

【発明者】

    【住所又は居所】 滋賀県甲賀郡甲西町三雲 1 4 9 6 - 1 0 2

    【氏名】 村司 孝己

【特許出願人】

    【識別番号】 000001926

    【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100108970

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 山内 秀晃

    【電話番号】 06-6455-2056

【選任した代理人】

    【識別番号】 100113789

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 杉田 健一

    【電話番号】 06-6455-2056

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 044602

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9720909

【包括委任状番号】 9905998

【プルーフの要否】 要

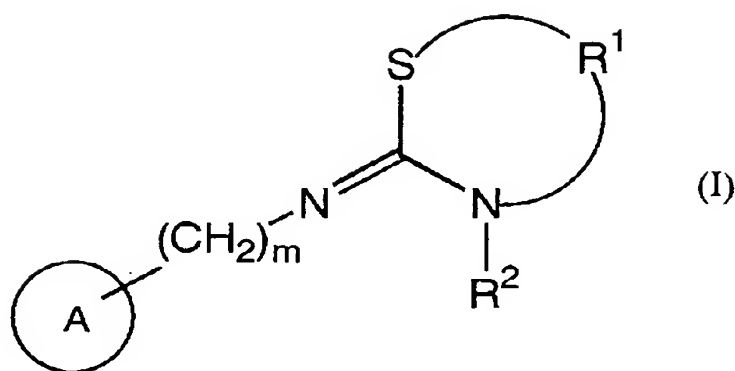
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-イミノ-1, 3-チアジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I) :

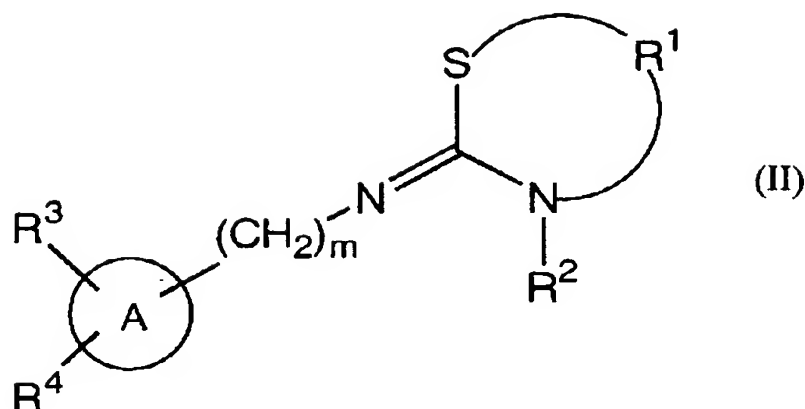
【化 1】



(式中、 $R^1$ は置換されていてもよいアルキレンを表わし、 $R^2$ は水素、アルキル、式： $-C(=R^5)-R^6$  (式中、 $R^5$ はO又はSを表わし、 $R^6$ はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、アルコキシアルキル、又はアルキルチオアルキルを表わす) で示される基、又は式： $-SO_2R^7$  (式中、 $R^7$ はアルキル、アミノ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールを表わす) で示される基を表わし、 $m$ は0～2の整数を表わし、 $A$ は置換されていてもよい芳香族炭素環又は置換されていてもよい芳香族複素環を表わす) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を含有する医薬組成物。

【請求項 2】 式 (I I) :

【化 2】

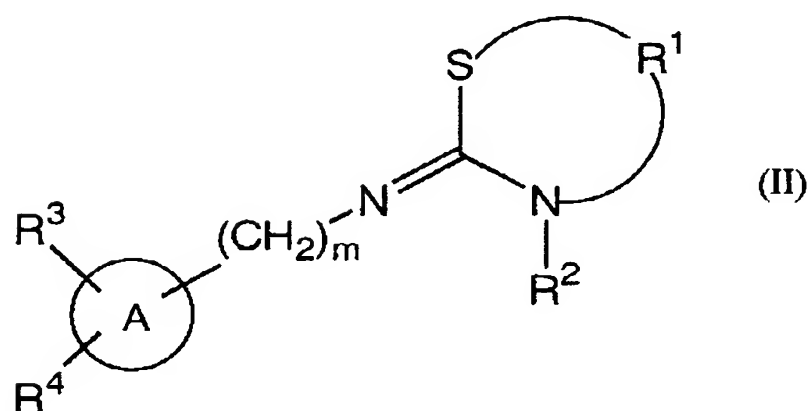


(式中、 $R^1$ は置換されていてもよいアルキレンを表わし、 $R^2$ は水素、アルキル、式： $-C(=R^5)-R^6$  (式中、 $R^5$ はO又はSを表わし、 $R^6$ はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、アルコキシアルキル、又はアルキルチオアルキルを表わす) で示される基、又は式： $-SO_2R^7$  (式中、 $R^7$ はアルキル、アミノ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールを表わす) で示される基を表わし、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、置換されていてもよいアルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、ハロアルキル、カルバモイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシル、又はアルコキシアルキルを表わすか、又は $R^3$ 及び $R^4$ は一緒になって $-O-CH_2-O-$ を表わし、 $m$ は0～2の整数を表わし、Aは置換されていてもよい芳香族炭素環又は置換されていてもよい芳香族複素環を表わす) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を含有する、カンナビノイド2受容体アゴニスト作用を有する請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 3】 請求項1又は2記載の化合物を含有するカンナビノイド2受容体作動剤。

- 【請求項 4】 請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物を含有する抗炎症剤。
- 【請求項 5】 請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物を含有する免疫抑制剤。
- 【請求項 6】 請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物を含有する腎炎治療剤。
- 【請求項 7】 式 (I I) :

【化 3】



(式中、 $R^1$ は置換されていてもよいアルキレンを表わし、 $R^2$ は式： $-C(=R^5)-R^6$  (式中、 $R^5$ はO又はSを表わし、 $R^6$ はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、アルコキシアルキル、又はアルキルチオアルキルを表わす) で示される基、又は式： $-SO_2R^7$  (式中、 $R^7$ はアルキル、アミノ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールを表わす) で示される基を表わし、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、置換されていてもよいアルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、ハロアルキル、カルバモイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシル、又はアルコキシアルキルを表わすか、又は $R^3$ 及び $R^4$ は一緒になって $-O-CH_2-O-$ を表わし、 $m$ は0～2の整数を表わし、 $A$ は置換されていてもよい芳香族炭素環又は置換されていてもよい芳香族複素環を表わす) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

【請求項 8】  $R^1$  が炭素数 2 ～ 7 の直鎖状又は分枝状のシクロアルキルで置換されていてもよいアルキレンであり、 $m$  が 0 である請求項 7 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

【請求項 9】  $R^1$  が炭素数 3 ～ 7 の分枝状のシクロアルキルで置換されていてもよいアルキレンであり、 $R^6$  がアルコキシ又はアルキルチオであり、 $R^7$  が置換されていてもよいアリールであり、 $R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、又はアルキルチオであり、 $m$  が 0 であり、 $A$  が芳香族炭素環である請求項 7 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

【請求項 10】  $R^1$  が 2, 2 - ジメチルトリメチレン、1 - メチルトリメチレン、又は 2 - メチルトリメチレンであり、 $R^6$  がメチル、エチル、 $n$  - プロピル、 $i$  - プロピル、メトキシ、エトキシ、 $n$  - プロポキシ、 $i$  - プロポキシ、メチルチオ、エチルチオ、 $n$  - プロピルチオ、 $i$  - プロピルチオ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、メトキシメチル、エトキシメチル、メチルチオメチル、又はエチルチオメチルであり、 $R^7$  がメチル、エチル、4 - トリル、4 - ニトロフェニル、3 - ニトロフェニル、2 - ニトロフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - チエニル、又は 2 - ナフチルであり、 $R^3$  がメチル、エチル、 $n$  - プロピル、 $i$  - プロピル、 $n$  - ブチル、 $i$  - ブチル、 $sec$  - ブチル、 $t$  - ブチル、メトキシ、エトキシ、 $n$  - プロポキシ、 $i$  - プロポキシ、メチルチオ、エチルチオ、 $n$  - プロピルチオ、 $i$  - プロピルチオ、ジメチルアミノ、フッ素、塩素、ニトロ、トリフルオロメチル、メタンスルホニル、メタンスルフィニル、エタンスルホニル、エタンスルフィニル、又はフェニルであり、 $R^4$  が水素、メチル、フッ素、塩素、ニトロ、又はメトキシであり、 $m$  が 0 であり、 $A$  がベンゼン環である請求項 7 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

【請求項 11】 請求項 7 ～ 10 のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を含有する医薬組成物。



【請求項 1 2】 請求項 1 1 記載の医薬組成物を含有する抗炎症剤。

【請求項 1 3】 請求項 1 1 記載の医薬組成物を含有する免疫抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2-イミノ-1, 3-チアジン誘導体に関する。より詳しくは、カンナビノイド2受容体に選択的なアゴニスト作用を有する2-イミノ-1, 3-チアジン誘導体及びその医薬用途に関する。

【0 0 0 2】

【従来技術】

カンナビノイドは、1960年にマリファナの活性物質の本体として発見され、その作用は、中枢神経系作用（幻覚、多幸感、時間空間感覚の混乱）、および末梢細胞系作用（免疫抑制、抗炎症、鎮痛作用）であることが見出された。

【0 0 0 3】

その後、内在性カンナビノイド受容体アゴニストとして、アラキドン酸含有リン脂質から産生されるアナンダミドや2-アラキドノイルグリセロールが発見された。これら内在性アゴニストは、中枢神経系作用及び末梢細胞系作用を発現することが知られているが、さらに、Hypertension (1997) 29, 1204-1210には、アナンダミドの心血管への作用も報告されている。

【0 0 0 4】

カンナビノイド受容体としては、1990年にカンナビノイド1受容体が発見され、脳などの中枢神経系に分布することがわかり、そのアゴニストは神経伝達物質の放出を抑制し、幻覚などの中枢作用を示すことがわかった。また、1993年にはカンナビノイド2受容体が発見され、脾臓などの免疫系組織に分布することがわかり、そのアゴニストは免疫系細胞や炎症系細胞の活性化を抑制し、免疫抑制作用、抗炎症作用、鎮痛作用を示すことがわかった (Nature, 1993, 365, 61-65)。

【0 0 0 5】

従って、カンナビノイド2受容体の選択的なアゴニストは、カンナビノイド1

受容体に由来する中枢神経系の副作用（幻覚など）を回避することができ、カンナビノイド 1 受容体に関連した依存性を引き起こすこともなく、免疫抑制剤、抗炎症剤、鎮痛剤として期待されている（Nature, 1998, 349, 277-281）。

#### 【0 0 0 6】

カンナビノイド 2 受容体アゴニスト作用を有する化合物としては、イソインドリノン誘導体（WO 9 7 / 2 9 0 7 9、WO 9 9 / 0 2 4 9 9）、ピラゾール誘導体（WO 9 8 / 4 1 5 1 9）などが知られている。

#### 【0 0 0 7】

一方、2-イミノ-1, 3-チアジン骨格を有する有機燐化合物には殺虫作用があることが知られている（特開昭 6 1 - 6 5 8 9 4、特開昭 6 2 - 2 9 5 9 4）。

しかし、2-イミノ-1, 3-チアジン誘導体がカンナビノイド 2 受容体アゴニスト作用を有することは知られていない。

#### 【0 0 0 8】

##### 【発明が解決しようとする課題】

カンナビノイド 2 受容体に選択的なアゴニスト作用を有する新規な化合物を探索する。

#### 【0 0 0 9】

##### 【課題を解決するための手段】

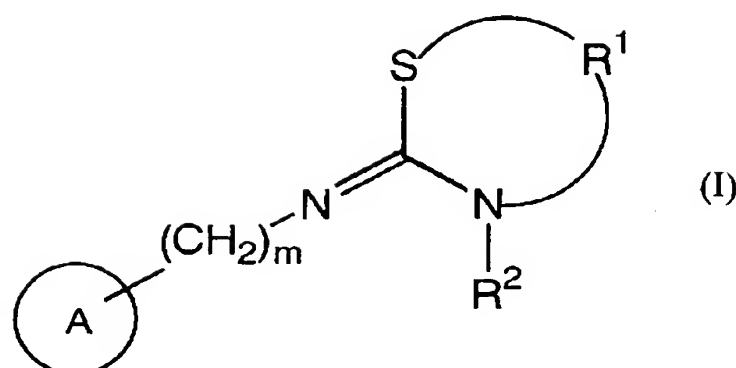
カンナビノイド 2 受容体に選択的なアゴニスト作用を有する新規な化合物として、2-イミノ-1, 3-チアジン誘導体を見出した。

#### 【0 0 1 0】

すなわち、本発明は、

1) 式 (I) :

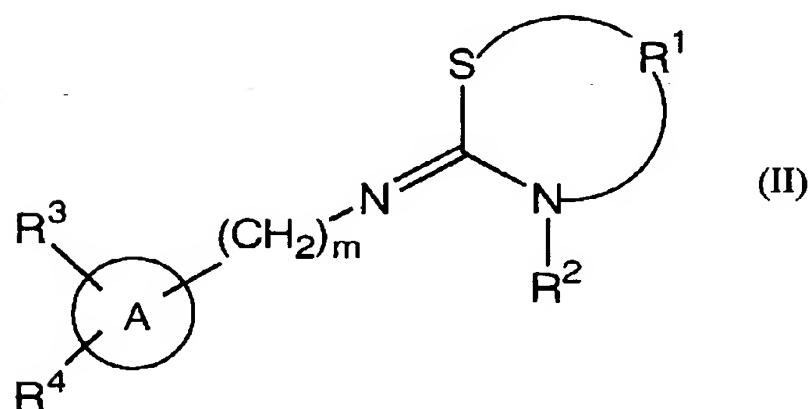
## 【化 4】



(式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアルキレンを表わし、R<sup>2</sup>は水素、アルキル、式：-C(=R<sup>5</sup>)-R<sup>6</sup>(式中、R<sup>5</sup>はO又はSを表わし、R<sup>6</sup>はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、アルコキシアルキル、又はアルキルチオアルキルを表わす)で示される基、又は式：-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>(式中、R<sup>7</sup>はアルキル、アミノ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールを表わす)で示される基を表わし、mは0～2の整数を表わし、Aは置換されていてもよい芳香族炭素環又は置換されていてもよい芳香族複素環を表わす)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を含む医薬組成物、

2) 式 (I I) :

## 【化 5】



(式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアルキレンを表わし、R<sup>2</sup>は水素、アルキル、式：-C(=R<sup>5</sup>)-R<sup>6</sup>(式中、R<sup>5</sup>はO又はSを表わし、R<sup>6</sup>はアルキル、ア

ルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、アルコキシアルキル、又はアルキルチオアルキルを表わす) で示される基、又は式： $-SO_2R^7$  (式中、 $R^7$ はアルキル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールを表わす) で示される基を表わし、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、置換されていてもよいアルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、ハロアルキル、カルバモイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシル、又はアルコキシアルキルを表わすか、又は $R^3$ 及び $R^4$ は一緒になって $-O-CH_2-O-$ を表わし、 $m$ は0～2の整数を表わし、 $A$ は置換されていてもよい芳香族炭素環又は置換されていてもよい芳香族複素環を表わす) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を含有する、カンナビノイド2受容体アゴニスト作用を有する上記1) 記載の医薬組成物、

3) 上記1) 又は2) 記載の化合物を含有するカンナビノイド2受容体作動剤、

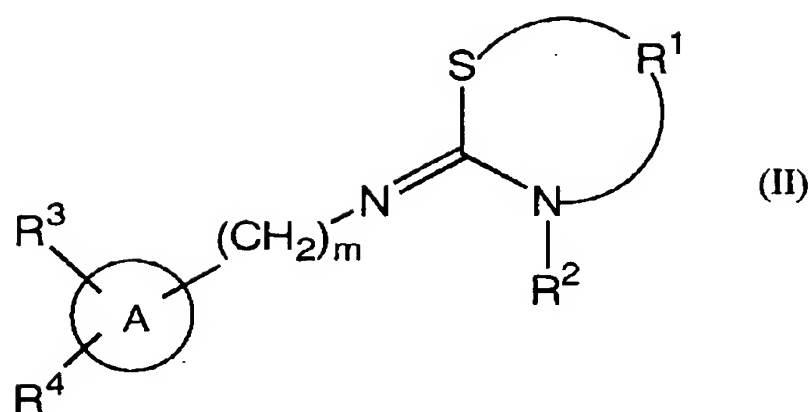
4) 上記1) 又は2) 記載の医薬組成物を含有する抗炎症剤、

5) 上記1) 又は2) 記載の医薬組成物を含有する免疫抑制剤、

6) 上記1) 又は2) 記載の医薬組成物を含有する腎炎治療剤、

7) 式 (I I) :

## 【化 6】



(式中、 $R^1$ は置換されていてもよいアルキレンを表わし、 $R^2$ は式： $-C(=R^5)-R^6$  (式中、 $R^5$ はO又はSを表わし、 $R^6$ はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、アルコキシアルキル、又はアルキルチオアルキルを表わす) で示される基、又は式： $-SO_2R^7$  (式中、 $R^7$ はアルキル、アミノ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールを表わす) で示される基を表わし、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、置換されていてもよいアルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、ハロアルキル、カルバモイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシル、又はアルコキシアルキルを表わすか、又は $R^3$ 及び $R^4$ は一緒になって $-O-CH_2-O-$ を表わし、 $m$ は0～2の整数を表わし、 $A$ は置換されていてもよい芳香族炭素環又は置換されていてもよい芳香族複素環を表わす) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

8)  $R^1$ が炭素数2～7の直鎖状又は分枝状のシクロアルキルで置換されていてもよいアルキレンであり、 $m$ が0である上記7)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

9)  $R^1$ が炭素数3～7の分枝状のシクロアルキルで置換されていてもよいア

ルキレンであり、 $R^6$ がアルコキシ又はアルキルチオであり、 $R^7$ が置換されていてもよいアリールであり、 $R^3$ および $R^4$ がそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、又はアルキルチオであり、 $m$ が0であり、 $A$ が芳香族炭素環である上記7)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

10)  $R^1$ が2, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、又は2-メチルトリメチレンであり、 $R^6$ がメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*i*-プロピルチオ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、メトキシメチル、エトキシメチル、メチルチオメチル、又はエチルチオメチルであり、 $R^7$ がメチル、エチル、4-トリル、4-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-チエニル、又は2-ナフチルであり、 $R^3$ がメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*i*-プロピルチオ、ジメチルアミノ、フッ素、塩素、ニトロ、トリフルオロメチル、メタンスルホニル、メタンスルフィニル、エタンスルホニル、エタンスルフィニル、又はフェニルであり、 $R^4$ が水素、メチル、フッ素、塩素、ニトロ、又はメトキシであり、 $m$ が0であり、 $A$ がベンゼン環である上記7)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

11) 上記7)~10)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を含有する医薬組成物、

12) 上記11)記載の医薬組成物を含有する抗炎症剤、

13) 上記11)記載の医薬組成物を含有する免疫抑制剤、

に関する。

#### 【0011】

式(I)及び式(II)で示される化合物の定義中使用される各語の意味を、以下に説明する。

「アルキレン」とは、炭素数2～10の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、エチレン、1-メチルエチレン、1-エチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、1, 1-ジエチルエチレン、1, 2-ジエチルエチレン、1-エチル-2-メチルエチレン、トリメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、1, 1-ジエチルトリメチレン、1, 2-ジエチルトリメチレン、2, 2-ジエチルトリメチレン、2-エチル-2-メチルトリメチレン、テトラメチレン、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、1, 1-ジメチルテトラメチレン、1, 2-ジメチルテトラメチレン、2, 2-ジメチルテトラメチレン等が挙げられる。特に、炭素数2～7の直鎖状又は分枝状のアルキレン、さらには、炭素数3～7の分枝状のアルキレンが好ましい。具体的には、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレンが好ましい。これらの位置番号は、N-R<sup>1</sup>-Sの順に付した場合と、S-R<sup>1</sup>-Nの順に付した場合の両方を意味する。

「置換されていてもよいアルキレン」の置換基としては、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル等）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ等）、アルキルチオ（例えば、メチルチオ、エチルチオ等）、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ等）、アリール（例えば、フェニル等）、アリールオキシ（例えば、フェノキシ等）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル等）、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、よう素）、ヒドロキシ（OH）、アミノ（NH<sub>2</sub>）、ニトロ（NO<sub>2</sub>）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等）、アリールスルホニル（例えば、ベンゼンスルホニル等）、ニトリル（CN）、ヒドロキシアミノ（NHOH）、カルボキシ（COOH）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、アシル（例えば、アセチル、ベンゾイル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、メルカプト（SH）、ヒドラジノ（NHNH<sub>2</sub>）、アミジノ（C(=NH)NH<sub>2</sub>）、グアニジノ（NHC(=NH)NH<sub>2</sub>）等が挙げ

られ、これらの置換基は1～4個の任意の位置で置換していてもよい。

例えば、シクロアルキルが置換したアルキレンとしては、スピロ [トリメチレン-2, 1'-シクロプロパン]、スピロ [トリメチレン-2, 1'-シクロブタン]、1, 2-シクロヘキシレン、1, 2-シクロブタトリメチレン等が挙げられる。

「アルキル」とは、炭素数1～8の直鎖状又は分枝状のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、2-エチルプロピル、n-ヘキシル、n-オクチルなどが挙げられる。R<sup>6</sup>のアルキルとしては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピルが好ましく、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>のアルキルとしては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、が好ましい。

#### 【0012】

「アルコキシ」とは、酸素原子に上記「アルキル」が置換した基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、n-オクチルオキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシが好ましい。

「アルキルチオ」とは、硫黄原子に上記「アルキル」が置換した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、i-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等が挙げられる。特に、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオが好ましい。

「アルキルアミノ」とは、窒素原子に上記「アルキル」が1又は2個置換した基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等が挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」及び「置換されていてもよいアルキルアミノ」の置換基としては、アシル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベ



ンゾイル等)等が挙げられる。

「アリール」とは、炭素数6～14の芳香族炭素環式基を意味し、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

「アリールオキシ」とは、酸素原子に上記「アリール」が置換した基を意味し、例えば、フェノキシ、ナフトキシ（例えば、1-ナフトキシ、2-ナフトキシ等）、アントリルオキシ（例えば、1-アントリルオキシ、2-アントリルオキシ等）、フェナントリルオキシ（例えば、1-フェナントリルオキシ、2-フェナントリルオキシ等）等が挙げられる。

### 【0013】

「シクロアルキル」とは、炭素数3～7のシクロアルキルを意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

「アラルキル」とは、上記「アルキル」に上記「アリール」が置換した基を意味し、例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル）、フェニルプロピル（例えば、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。

「アラルキルオキシ」とは、酸素原子に上記「アラルキル」が置換した基を意味し、例えば、ベンジルオキシ、フェニルエチルオキシ（例えば、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ）、フェニルプロピルオキシ（例えば、1-フェニルプロピルオキシ、2-フェニルプロピルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ等）、ナフチルメトキシ（例えば、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ等）等が挙げられる。

「アラルキルチオ」とは、硫黄原子に上記「アラルキル」が置換した基を意味し、例えば、ベンジルチオ、フェニルエチルチオ（例えば、1-フェニルエチルチオ、2-フェニルエチルチオ）、フェニルプロピルチオ（例えば、1-フェニルプロピルチオ、2-フェニルプロピルチオ、3-フェニルプロピルチオ等）、ナフチルメチルチオ（例えば、1-ナフチルメチルチオ、2-ナフチルメチルチオ等）等が挙げられる。

「アラルキルアミノ」とは、窒素原子に上記「アラルキル」が 1 又は 2 個置換した基を意味し、例えば、ベンジルアミノ、フェニルエチルアミノ（例えば、1-フェニルエチルアミノ、2-フェニルエチルアミノ）、フェニルプロピルアミノ（例えば、1-フェニルプロピルアミノ、2-フェニルプロピルアミノ、3-フェニルプロピルアミノ）、ナフチルメチルアミノ（例えば、1-ナフチルメチルアミノ、2-ナフチルメチルアミノ等）、ジベンジルアミノ等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」とは、上記「アルキル」に上記「アルコキシ」が置換した基を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、1-エトキシエチル、2-エトキシエチル、1-n-プロポキシエチル、2-n-プロポキシエチル、1-メトキシ-n-プロピル、2-メトキシ-n-プロピル、3-メトキシ-n-プロピル、1-エトキシ-n-プロピル、2-エトキシ-n-プロピル、3-エトキシ-n-プロピル、1-n-プロポキシ-n-プロピル、2-n-プロポキシ-n-プロピル、3-n-プロポキシ-n-プロピル等が挙げられる。

#### 【0 0 1 4】

「アルキルチオアルキル」とは、上記「アルキル」に上記「アルキルチオ」が置換した基を意味し、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、n-プロピルチオメチル、1-メチルチオエチル、2-メチルチオエチル、1-エチルチオエチル、2-エチルチオエチル、1-n-プロピルチオエチル、2-n-プロピルチオエチル、3-n-プロピルチオエチル、1-メチルチオ-n-プロピル、2-メチルチオ-n-プロピル、3-メチルチオ-n-プロピル、1-エチルチオ-n-プロピル、2-エチルチオ-n-プロピル、3-エチルチオ-n-プロピル、1-n-プロピルチオ-n-プロピル、2-n-プロピルチオ-n-プロピル、3-n-プロピルチオ-n-プロピル等が挙げられる。

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、碘素を意味する。

「ハロアルキル」とは、上記「アルキル」に 1 以上のハロゲンが置換した基を意味し、例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル（例えば、1-クロロエチル、2-クロロエチル等）、ジクロロエチル（例えば、1, 1-ジクロロエチル、1, 2-ジクロロエチル

、2, 2-ジクロロエチル等) 等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルコキシ」が置換した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられる。

「アルキルスルフィニル」とは、スルフィニルに上記「アルキル」が置換した基を意味し、例えば、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」とは、スルホニルに上記「アルキル」基が置換した基を意味し、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等が挙げられる。

「アシル」とは、カルボニルに水素、上記「アルキル」又は「アリール」が置換した基を意味し、例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル等が挙げられる。

#### 【0015】

「芳香族炭素環」とは、炭素数6～14の芳香族炭素環を意味し、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン等が挙げられる。

「芳香族複素環」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1～4個含む炭素数1～9の芳香環を意味し、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリン等が挙げられる。

「置換されていてもよいアルキルオキシ」、「置換されていてもよいアルキルチオ」、「置換されていてもよいアルキルアミノ」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよい芳香族炭素環」および「置換されていてもよい芳香族複素環」の置換基としては、 $R^3$ 及び $R^4$ （アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、ハロアルキル、カルバモイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシル、又はアルコキシア

ルキル、又は一緒になって $-O-CH_2-O-$ ）以外に、アルキル（例えば、メチル、エチル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ等）、アルキルチオ（例えば、メチルチオ、エチルチオ等）、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ等）、アリール（例えば、フェニル等）、アリールオキシ（例えば、フェノキシ等）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル等）、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、よう素）、ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル等）ヒドロキシ（OH）、アミノ（ $NH_2$ ）、ニトロ（ $NO_2$ ）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等）、アリールスルホニル（例えば、ベンゼンスルホニル等）、ニトリル（CN）、ヒドロキシアミノ（ $NHOH$ ）、カルボキシ（ $COOH$ ）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、アシル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、メルカプト（SH）、ヒドラジノ（ $NHNH_2$ ）、アミジノ（ $C(=NH)NH_2$ ）、グアニジノ（ $NHC(=NH)NH_2$ ）等が挙げられる。

mは0～2の整数を意味し、特に、 $m=0$ が好ましい。

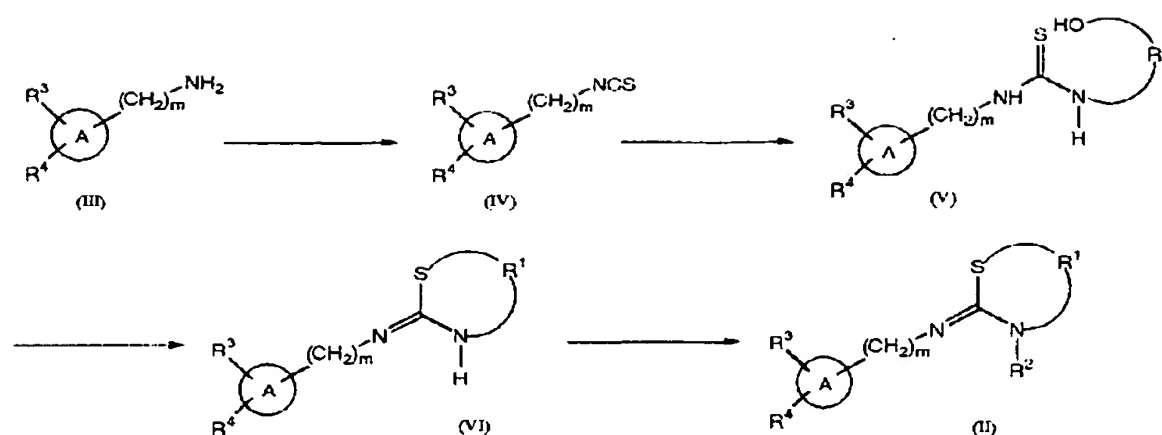
カンナビノイド2受容体作動剤とは、カンナビノイド2受容体に対してアゴニスト作用を示す薬剤を意味する。

#### 【0016】

#### 【発明の実施の形態】

本発明に係る化合物は、以下に示す工程によって製造することができる。

## 【化 7】



(式中、 $R^1$ は置換されていてもよいアルキレンを表わし、 $R^2$ は水素、アルキル、式： $-C(=R^5)-R^6$  (式中、 $R^5$ はO又はSを表わし、 $R^6$ はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、アルコキシアルキル、又はアルキルチオアルキルを表わす) で示される基、又は式： $-SO_2R^7$  (式中、 $R^7$ はアルキル、アミノ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールを表わす) で示される基を表わし、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、置換されていてもよいアルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、ハロアルキル、カルバモイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシル、又はアルコキシアルキルを表わすか、又は $R^3$ 及び $R^4$ は一緒になって $-O-CH_2-O-$ を表わし、 $m$ は0～2の整数を表わし、 $A$ は置換されていてもよい芳香族炭素環又は置換されていてもよい芳香族複素環を表わす)

## 【0017】

## 第1工程

式 (I I I) で示される化合物のアミノ基をイソチオシアン酸エステル (イソチオシアネート) に変換し、式 (I V) で示される化合物を製造する工程である

。アミノ基からイソチオシアン酸エステル（イソチオシアネート）への変換法としては、①アンモニア（ $\text{NH}_3$ 、 $\text{NH}_4\text{OH}$ ）やトリエチルアミン（ $\text{Et}_3\text{N}$ ）などの塩基の存在下に二硫化炭素（ $\text{CS}_2$ ）を作用させて得られるジチオカルバミド酸塩を、クロロ炭酸エチル（ $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ）、トリエチルアミン（ $\text{Et}_3\text{N}$ ）で処理する方法、②前記ジチオカルバミド酸塩を、硝酸鉛等の金属塩で処理する方法③チオホスゲン（ $\text{CSCl}_2$ ）を作用させる方法④チオカルボニルジイミダゾールを作用させる方法等が挙げられる。

①の場合、塩基（1.0～1.5当量）及び二硫化炭素（1.0～1.5当量）を化合物（I I I）に加え、非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等）中で0.5時間～10時間攪拌する。その後、クロロ炭酸エチル（1.0～1.5当量）及びトリエチルアミン（1.0～1.5当量）を加え、非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等）中で0.5時間～10時間攪拌する。反応温度としては $0^\circ\text{C}$ ～ $100^\circ\text{C}$ が好ましく、特に $0^\circ\text{C}$ ～室温が好ましい。

③の場合、チオホスゲン（1.0～1.5当量）を化合物（I I I）に加え、非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等）中で0.5時間～10時間攪拌する。反応温度としては $0^\circ\text{C}$ ～ $100^\circ\text{C}$ が好ましく、特に $0^\circ\text{C}$ ～室温が好ましい。

④の場合、チオカルボニルジイミダゾール（1.0～1.5当量）を化合物（I I I）に加え、非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等）中で0.5時間～10時間攪拌する。反応温度としては $0^\circ\text{C}$ ～ $100^\circ\text{C}$ が好ましく、特に $0^\circ\text{C}$ ～室温が好ましい。

#### 【0018】

式（I I I）で示される化合物としては、 $m=0$ の例として、アニリン、2-

メチルアニリン、2-エチルアニリン、2-n-プロピルアニリン、2-i-プロピルアニリン、2-n-ブチルアニリン、2-sec-ブチルアニリン、2-t-ブチルアニリン、3-メチルアニリン、3-i-プロピルアニリン、3-i-プロピル-4-メチルアニリン、3-t-ブチルアニリン、4-メチルアニリン、4-i-プロピルアニリン、2,6-ジメチルアニリン、2,3-ジメチルアニリン、2,4-ジメチルアニリン、3,4-ジエチルアニリン、2,5-ジメチルアニリン、3,4-ジメチルアニリン、3,5-ジメチルアニリン、2,6-ジエチルアニリン、2,6-ジ-i-プロピルアニリン、2-メトキシアニリン、2-エトキシアニリン、2-i-プロポキシアニリン、3-メトキシアニリン、3,5-ジメトキシアニリン、3-n-ブトキシアニリン、4-n-ブトキシアニリン、4-エトキシアニリン、3,4-ジメトキシアニリン、2-メチルチオアニリン、2-エチルチオアニリン、2-i-プロピルチオアニリン、2-N,N-ジメチルアミノアニリン、2-フェニルアニリン、3-フェニルアニリン、4-フェノキシアニリン、2-シクロヘキシルアニリン、2-シクロペンチルアニリン、2-ニトロアニリン、2,4-ジニトロアニリン、2-フルオロアニリン、2-クロロアニリン、4-クロロアニリン、2,3-ジクロロアニリン、3,4-ジクロロアニリン、2-i-プロピル-4-ニトロアニリン、2-i-プロピル-6-ニトロアニリン、2-ヒドロキシアニリン、2-N,N-ジメチルアミノカルボニルアニリン、2-N-アセチルアニリン、2-(1-エチルプロピル)アニリン、2-i-プロピル-4-メチルアニリン、2-i-プロピル-4-ヒドロキシアニリン、2-i-プロピル-4-クロロアニリン、2-i-プロピル-4-アミノアニリン、2-i-プロピル-5-メチルアニリン、2-i-プロピル-5-ヒドロキシアニリン、2-i-プロピル-5-クロロアニリン、4-クロロ-3-メチルアニリン、3,4-メチレンジオキシアニリン等が挙げられる。

**【0019】**

m=1の例としては、ベンジルアミン、2-メチルベンジルアミン、2-エチルベンジルアミン、2-n-プロピルベンジルアミン、2-i-プロピルベンジルアミン、2-n-ブチルベンジルアミン、2-sec-ブチルベンジルアミン

、2-*t*-ブチルベンジルアミン、3-メチルベンジルアミン、3-*i*-プロピルベンジルアミン、3-*i*-プロピル-4-メチルベンジルアミン、3-*t*-ブチルベンジルアミン、4-メチルベンジルアミン、4-*i*-プロピルベンジルアミン、2,6-ジメチルベンジルアミン、2,3-ジメチルベンジルアミン、2,4-ジメチルベンジルアミン、3,4-ジエチルベンジルアミン、2,5-ジメチルベンジルアミン、3,4-ジメチルベンジルアミン、3,5-ジメチルベンジルアミン、2,6-ジエチルベンジルアミン、2,6-ジ-*i*-プロピルベンジルアミン、2-メトキシベンジルアミン、2-エトキシベンジルアミン、2-*i*-プロポキシベンジルアミン、3-メトキシベンジルアミン、3,5-ジメトキシベンジルアミン、3-*n*-ブトキシベンジルアミン、4-*n*-ブトキシベンジルアミン、4-エトキシベンジルアミン、3,4-ジメトキシベンジルアミン、2-メチルチオベンジルアミン、2-エチルチオベンジルアミン、2-*i*-プロピルチオベンジルアミン、2-N,N-ジメチルアミノベンジルアミン、2-フェニルベンジルアミン、3-フェニルベンジルアミン、4-フェノキシベンジルアミン、2-シクロヘキシルベンジルアミン、2-シクロペンチルベンジルアミン、2-ニトロベンジルアミン、2,4-ジニトロベンジルアミン、2-フルオロベンジルアミン、2-クロロベンジルアミン、4-クロロベンジルアミン、2,3-ジクロロベンジルアミン、3,4-ジクロロベンジルアミン、2-*i*-プロピル-4-ニトロベンジルアミン、2-*i*-プロピル-6-ニトロベンジルアミン、2-ヒドロキシベンジルアミン、2-N,N-ジメチルアミノカルボニルベンジルアミン、2-N-アセチルベンジルアミン、2-(1-エチルプロピル)ベンジルアミン、2-*i*-プロピル-4-メチルベンジルアミン、2-*i*-プロピル-4-ヒドロキシベンジルアミン、2-*i*-プロピル-4-クロロベンジルアミン、2-*i*-プロピル-4-アミノベンジルアミン、2-*i*-プロピル-5-メチルベンジルアミン、2-*i*-プロピル-5-ヒドロキシベンジルアミン、2-*i*-プロピル-5-クロロベンジルアミン、4-クロロ-3-メチルベンジルアミン、3,4-メチレンジオキシベンジルアミン等が挙げられる。

**【0020】**

$m=2$  の例としては、フェネチルアミン、2-メチルフェネチルアミン、2-



エチルフェネチルアミン、2-n-プロピルフェネチルアミン、2-i-プロピルフェネチルアミン、2-n-ブチルフェネチルアミン、2-sec-ブチルフェネチルアミン、2-t-ブチルフェネチルアミン、3-メチルフェネチルアミン、3-i-プロピルフェネチルアミン、3-i-プロピル-4-メチルフェネチルアミン、3-t-ブチルフェネチルアミン、4-メチルフェネチルアミン、4-i-プロピルフェネチルアミン、2, 6-ジメチルフェネチルアミン、2, 3-ジメチルフェネチルアミン、2, 4-ジメチルフェネチルアミン、3, 4-ジエチルフェネチルアミン、2, 5-ジメチルフェネチルアミン、3, 4-ジメチルフェネチルアミン、3, 5-ジメチルフェネチルアミン、2, 6-ジエチルフェネチルアミン、2, 6-ジ-i-プロピルフェネチルアミン、2-メトキシフェネチルアミン、2-エトキシフェネチルアミン、2-i-プロポキシフェネチルアミン、3-メトキシフェネチルアミン、3, 5-ジメトキシフェネチルアミン、3-n-ブトキシフェネチルアミン、4-n-ブトキシフェネチルアミン、4-エトキシフェネチルアミン、3, 4-ジメトキシフェネチルアミン、2-メチルチオフェネチルアミン、2-エチルチオフェネチルアミン、2-i-プロピルチオフェネチルアミン、2-N, N-ジメチルアミノフェネチルアミン、2-フェニルフェネチルアミン、3-フェニルフェネチルアミン、4-フェノキシフェネチルアミン、2-シクロヘキシルフェネチルアミン、2-シクロペンチルフェネチルアミン、2-ニトロフェネチルアミン、2, 4-ジニトロフェネチルアミン、2-フルオロフェネチルアミン、2-クロロフェネチルアミン、4-クロロフェネチルアミン、2, 3-ジクロロフェネチルアミン、3, 4-ジクロロフェネチルアミン、2-i-プロピル-4-ニトロフェネチルアミン、2-i-プロピル-6-ニトロフェネチルアミン、2-ヒドロキシフェネチルアミン、2-N, N-ジメチルアミノカルボニルフェネチルアミン、2-N-アセチルフェネチルアミン、2-(1-エチルプロピル)フェネチルアミン、2-i-プロピル-4-メチルフェネチルアミン、2-i-プロピル-4-ヒドロキシフェネチルアミン、2-i-プロピル-4-クロロフェネチルアミン、2-i-プロピル-4-アミノフェネチルアミン、2-i-プロピル-5-メチルフェネチルアミン、2-i-プロピル-5-ヒドロキシフェネチルアミン、2-i-プロピル-5

ークロロフェネチルアミン、4-クロロ-3-メチルフェネチルアミン、3, 4-メチレンジオキシフェネチルアミン等が挙げられる。

### 【0021】

#### 第2工程

式 (I V) で示される化合物のイソチオシアン酸エステル (イソチオシアネート) に、 $\text{NH}_2\text{-R}^1\text{-OH}$  を反応させ、式 (V) で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、非プロトン性溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等) 中で行うことができる。

反応温度としては、 $0^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$  が好ましく、特に  $0^\circ\text{C}\sim$  室温が好ましく、反応時間としては、0.5 時間  $\sim$  10 時間が好ましい。

$\text{NH}_2\text{-R}^1\text{-OH}$  ( $\text{R}^1$  は置換されていてもよいアルキレン) は、化合物 (I V) に対して 1.0  $\sim$  1.5 当量用いればよい。

$\text{NH}_2\text{-R}^1\text{-OH}$  としては、2-アミノエタノール、2-アミノ-2-メチルエタノール、2-アミノ-1-メチルエタノール、2-アミノ-1, 1-ジメチルエタノール、3-アミノプロパノール、3-アミノ-2, 2-ジメチルプロパノール、3-アミノ-1-メチルプロパノール、3-アミノ-2-メチルプロパノール、3-アミノ-3-メチルプロパノール、3-アミノ-2, 2-ジエチルプロパノール、1-アミノメチル-1-ヒドロキシメチルシクロプロパン、1-アミノメチル-1-(ヒドロキシメチル)シクロブタン、2-(アミノメチル)シクロペンタノール等が挙げられる。

### 【0022】

#### 第3工程

式 (V) で示される化合物を閉環させ、式 (V I) で示される化合物を製造する工程である。

閉環方法としては、①ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) 及びトリフェニルホスフィン ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) で処理する方法、②塩酸で処理する方法等が挙げられる。

①の場合は、溶媒として非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等）等を用い、0.5時間～5時間、0℃～室温で行えばよい。ジエチルアゾジカルボキシレート（DEAD）及びトリフェニルホスフィン（ $\text{Ph}_3\text{P}$ ）は、それぞれ化合物（V）に対して1.0～1.5当量用いればよい。

②の場合は、濃塩酸中で0.5時間～10時間、加熱還流すればよい。

### 【0023】

#### 第4工程

式（VI）で示される化合物に、 $\text{R}^2$ （式： $-\text{C}(=\text{R}^5)-\text{R}^6$ で示される基又は式： $-\text{SO}_2\text{R}^7$ で示される基）を導入し、式（II）で示される化合物を製造する工程である。（式中、 $\text{R}^5$ はO又はS、 $\text{R}^6$ はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいアラルキルアミノ、アルコキシアルキル、又はアルキルチオアルキル、 $\text{R}^7$ はアルキル、アミノ、アルキルアミノ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールを表わす）

本工程は、塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等）の存在下、式： $\text{X}-\text{C}(=\text{R}^5)-\text{R}^6$ （式中、 $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は前記と同意義、Xはハロゲンを表わす）で示される化合物を反応させることにより行うことができる。通常のN-アシル化の条件に従って行えばよく、例えば、溶媒として非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等）等を使用し、0℃～100℃で、0.5時間～10時間、反応を行えばよい。

また、 $\text{R}^5$ がS、 $\text{R}^6$ がアルキルチオ又は置換されていてもよいアラルキルチオであるジチオ酸エステルの化合物は、塩基（例えば、水素化ナトリウム等）の存在下、二硫化炭素（ $\text{CS}_2$ ）を反応させ、次いで、ハロゲン化アルキル（例えば、ヨードメタン、ヨードエタン等）又はハロゲン化アラルキル（例えば、ベンジルブロマイド等）を反応させることによって得ることができる。この場合、溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホル

ム等)を用いることができ、0℃～室温で反応は進行する。

また、 $R^2$ として、式： $-SO_2R^7$  (式中、 $R^7$ はアルキル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールを表わす)で示される基を導入する場合は、式： $R^7SO_2X$  (式中、 $X$ はハロゲン等)で示される化合物を式(VI)で示される化合物に塩基存在下で反応させればいい。

#### 【0024】

プロドラッグは、生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。

#### 【0025】

本発明に係る化合物のプロドラッグは、脱離基を導入することが可能なA環上の置換基(例えば、アミノ、ヒドロキシ等)に、脱離基を導入して製造することができる。アミノ基のプロドラッグとしては、カルバメート体(例えば、メチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、*t*-ブチルカルバメート、ベンジルカルバメート等)、アミド体(例えば、ホルムアミド、アセタミド等)、*N*-アルキル体(例えば、*N*-アリルアミン、*N*-メトキシメチルアミン等)等が挙げられる。ヒドロキシ基のプロドラッグとしては、エーテル体(メトキシメチルエーテル、メトキシエトキシメチルエーテル等)、エステル体(例えば、アセテート、ピバロエート、ベンゾエート等)等が挙げられる。

#### 【0026】

製薬上許容される塩としては、有機酸(メタンスルホン酸、コハク酸、リンゴ酸、酢酸、酪酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、安息香酸等)又は無機酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸、臭化水素酸等)の塩等が挙げられる。

#### 【0027】

水和物としては、式(I)又は式(II)で示される化合物、そのプロドラッグ、又はその製薬上許容される塩の水和物を意味し、例えば、1水和物、2水和物を挙げることができる。

## 【 0 0 2 8 】

本発明化合物は、カンナビノイド 2 受容体 (CB 2 R) に選択的に結合することにより、CB 2 R アゴニスト作用を示す。また、本発明化合物は、カンナビノイド 1 受容体 (CB 1 R) に対する親和性がなく、カンナビノイド 1 受容体 (CB 1 R) に由来する中枢神経系の副作用 (幻覚など) を回避することができ、カンナビノイド 1 受容体 (CB 1 R) に関連した依存性を引き起こすこともない。

## 【 0 0 2 9 】

従って、本発明化合物は、カンナビノイド 2 受容体 (CB 2 R) が関与する疾患に対して治療又は予防の目的で使用することができる。すなわち、本発明化合物は、免疫系細胞や炎症系細胞の活性化を抑制し、末梢細胞系作用 (免疫抑制、抗炎症、鎮痛作用) を発現すると考えられ、抗炎症剤、抗アレルギー剤、鎮痛剤、腎炎治療剤、免疫不全治療剤、免疫抑制剤、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、慢性関節リウマチ治療剤、多発性硬化症治療剤等として用いることができる。

## 【 0 0 3 0 】

本発明化合物を治療に用いるには、通常の経口又は非経口投与用の製剤として製剤化する。本発明化合物を含有する医薬組成物は、経口及び非経口投与のための剤形をとることができる。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、吸入薬、点眼薬、点鼻薬、坐剤、もしくは軟膏剤などの経皮投与用製剤などの非経口投与製剤とすることもできる。

## 【 0 0 3 1 】

これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて製造することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分と一緒に圧縮又は成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば結合剤 (例えば、トウモロコシでん粉等)、充填剤 (例えば、ラクトース、微結晶性セルロース等)、崩壊剤 (例えば、でん粉グリコール酸ナトリウム等) 又は滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム等) などが用いられる。錠剤は、適宜、コーティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例えば、懸

濁化剤（例えば、メチルセルロース等）、乳化剤（例えば、レシチン等）、保存剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶液、懸濁液又は油性もしくは水性乳濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁安定剤又は分散剤などを含有していてもよい。吸入剤として使用する場合は吸入器に適応可能な液剤として、点眼剤として使用する場合は液剤又は懸濁化剤として用いる。

### 【0032】

本発明化合物の投与量は、投与形態、患者の症状、年齢、体重、性別、あるいは併用される薬物（あるとすれば）などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、経口投与の場合、体重1kgあたり、1日0.01～100mg、好ましくは0.01～10mg、より好ましくは0.1～10mg、非経口投与の場合、体重1kgあたり、1日0.001～100mg、好ましくは0.001～1mg、より好ましくは0.01～1mgを投与する。これを1～4回に分割して投与すればよい。

### 【0033】

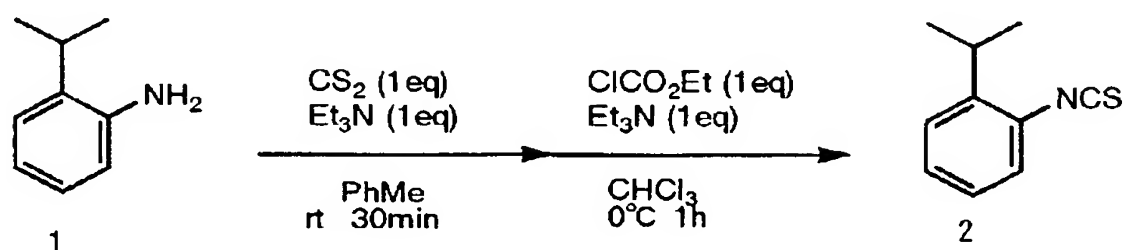
以下に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、これらは単なる例示であり本発明はこれらに限定されるものではない。

### 【0034】

#### 【実施例】

参考例 1-1 (2-イソプロピルフェニル) イソチオシアネート(化合物 2)の製造

#### 【化 8】



2-イソプロピルアニリン (5.00g)、トリエチルアミン (3.74g)、トルエン (10ml) の混合液に、二硫化炭素 (2.81g) を10分間で滴下し、室温で1時間攪拌した後、12時間放置した。反応溶液を減圧濃縮し、塩化メチレ

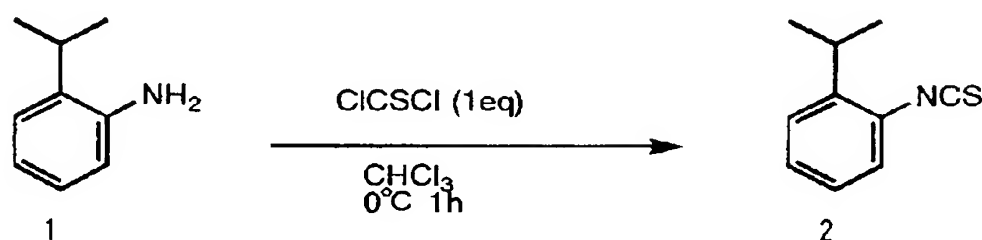
ン (20 ml)、トリエチルアミン (3.74 g) を加え、クロロ炭酸エチル (4.01 g) を氷冷下 10 分間で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 10% 塩酸 (20 ml) を加え、塩化メチレン (60 ml) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2-イソプロピルフェニル) イソチオシアネート (6.55 g、収率 99%) を黄色油状物で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 1.25 (6H, d,  $J=6.7$ ), 3.25 (1H, q,  $J=6.7$ ), 7.14-7.30 (4H, m).

### 【0035】

参考例 1-2 (2-イソプロピルフェニル) イソチオシアネート(化合物 2)の製造

#### 【化 9】

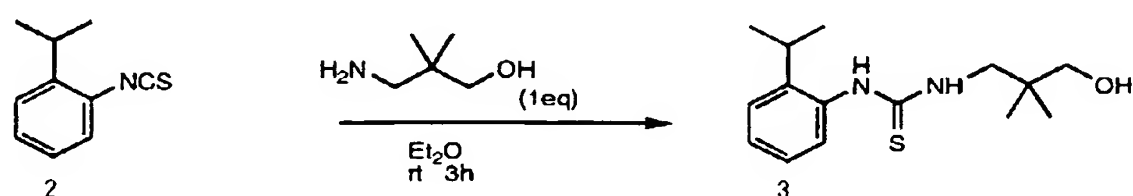


2-イソプロピルアニリン (1.81 g) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に、チオホスゲン (1.54 g) を氷冷下 10 分間で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、ジエチルエーテル (60 ml) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2-イソプロピルフェニル) イソチオシアネート (2.35 g、収率 99%) を褐色油状物で得た。

### 【0036】

参考例 2 N-(2-イソプロピルフェニル)-N'-(1-ヒドロキシー-2,2-ジメチル)プロピルチオウレア(化合物 3)の製造

#### 【化 10】



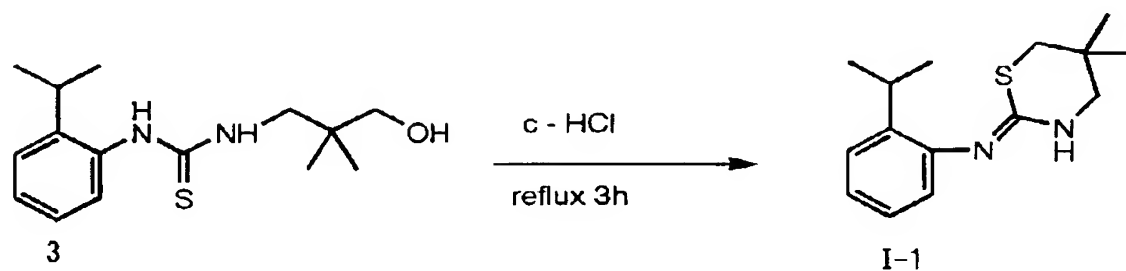
(2-イソプロピルフェニル) イソチオシアネート (3.30 g) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に、3-アミノ-2,2-ジメチルプロパノール (1.92 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製して、N-(2-イソプロピルフェニル)-N'-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル) プロピルチオウレア (4.60 g、収率 88%) を黄色油状物で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 0.82(6H, s), 1.25(6H, d,  $J=6.7$ ), 3.11(1H, q,  $J=6.7$ ), 3.25(2H, s), 3.55(2H, d,  $J=6.3$ ), 6.05(1H, m), 7.17-7.40(4H, m).

### 【0037】

実施例 1-1 2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(化合物 I-1)の製造

#### 【化 1 1】



N-(2-イソプロピルフェニル)-N'-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル) プロピルチオウレア (10.37 g) に、濃塩酸 (5 ml) を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、20%水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml) に注ぎ込み、析出した結晶をろ取して、酢酸エチルで再結晶して、2-(2-イソプロピルフェニル) イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン (4.80 g、収率 50%) を白色結晶で得た。

融点 155-157°C

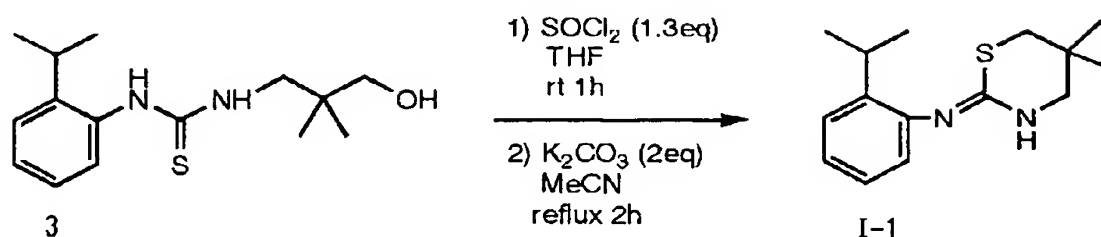
$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 1.15(6H, s), 1.20(6H, d,  $J=6.7$ ), 2.67(2H, s), 3.09(2H, s), 3.15(1H, q,  $J=6.7$ ), 6.88(1H, m), 7.05-7.11(2H, m), 7.20(1H, m).



## 【0038】

実施例 1-2 2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(化合物 I-1)の製造

## 【化 1 2】



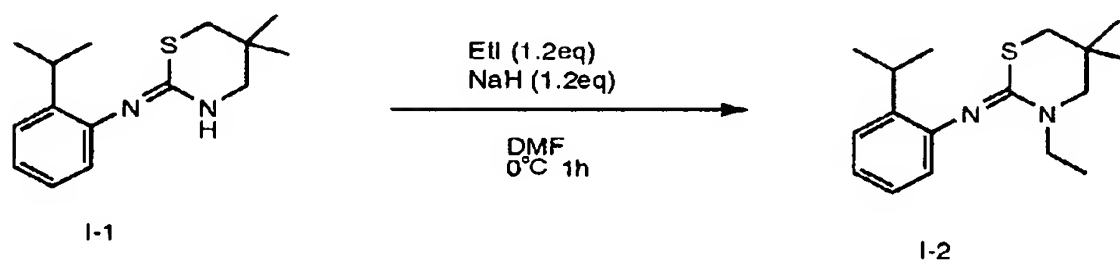
N-(2-イソプロピルフェニル)-N'-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル)プロピルチオウレア(1.00g)のテトラヒドロフラン(6ml)の混合液に、塩化チオニル(0.60g)を滴下し、室温で1時間攪拌する。反応溶液を減圧濃縮し、アセトニトリル(20ml)、炭酸カリウム(0.93g)を加え、2時間加熱還流した。反応液に水(40ml)を加え、塩化メチレン(60ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.45g、収率48%)を白色結晶で得た。

## 【0039】

実施例 1-1、1-2 で得られた 2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジンを用いて、以下の実施例 2~6 を行った。

実施例 2 3-エチル-2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(化合物 I-2)の製造

## 【化 1 3】



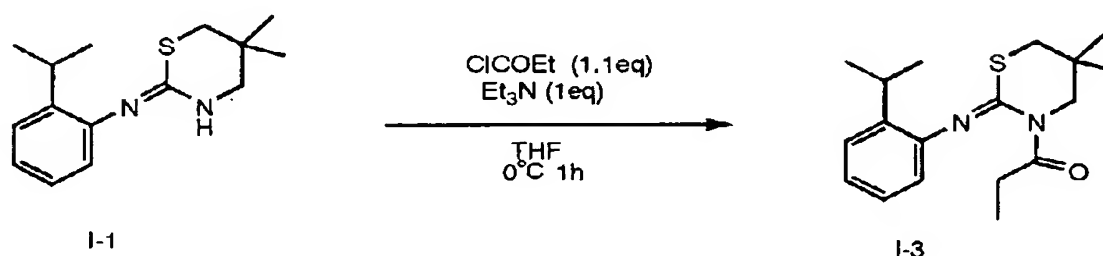
2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.26g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、60%水素化ナトリウム(0.05g)を氷冷下に加え、30分間攪拌後、よう化エチル(0.17g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(30ml)を加え、ジエチルエーテル(60ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、3-エチル-2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.21g、収率71%)を無色油状物で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 1.13 (6H, s), 1.20 (6H, d,  $J = 6.9$ ), 1.25 (3H, t,  $J = 7.4$ ), 2.61 (2H, s), 3.05 (2H, s), 3.17 (1H, m), 3.64 (2H, q,  $J = 6.9$ ), 6.72-6.80 (1H, m), 6.98-7.07 (2H, m), 7.20-7.32 (1H, m).

#### 【0040】

実施例3 2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-3-プロピオニル-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(化合物I-3)の製造

#### 【化14】



2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.26g)、トリエチルアミン(0.15g)、塩化メチレン(5ml)の混合液に、塩化プロピオニル(0.13g)を5分間で滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に水(30ml)を加え、ジエチルエーテル(60ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-3-プロピオニル-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.18g、収率56%)を無色油状物で得た。

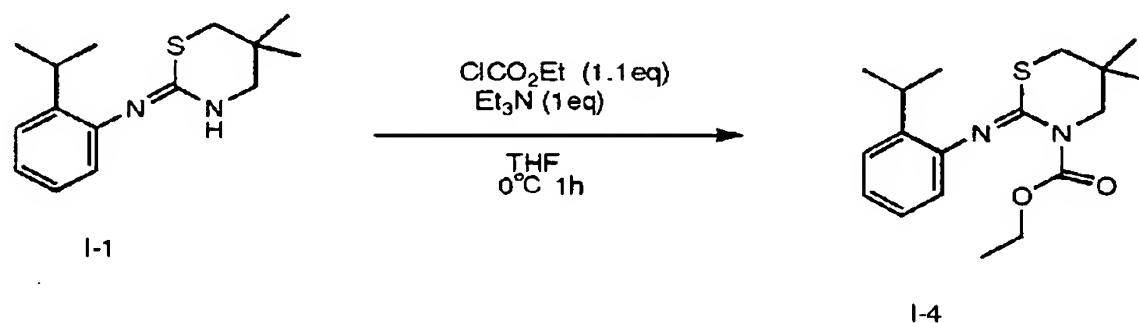
$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 1.14 (6H, s), 1.20 (6H, d,  $J = 6.9$ ), 1.22 (3

H, t, J = 7.4), 2.60 (2H, s), 2.95 (2H, q, J = 7.4), 2.96 (1H, q, J = 6.9), 3.73 (2H, s), 6.73-6.78 (1H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 7.25-7.32 (1H, m).

# 【 0 0 4 1 】

実施例 4 3-(エトキシカルボニル)-2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(化合物 I-4)の製造

## 【化 1 5】



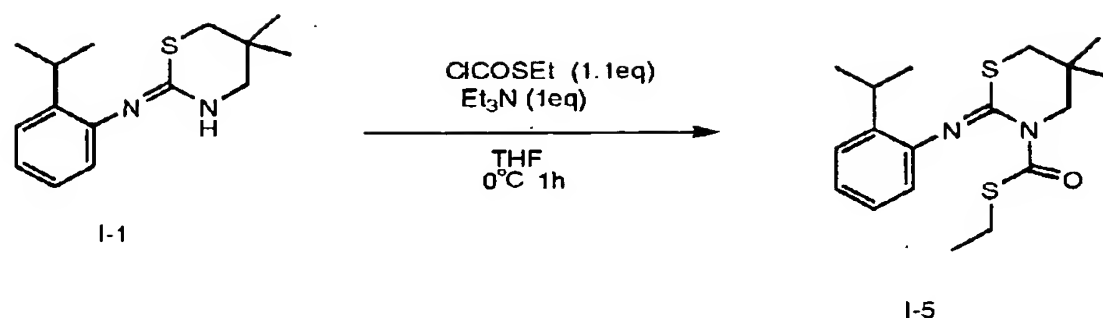
2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.26g)、トリエチルアミン(0.15g)、塩化メチレン(5ml)の混合液に、クロロ炭酸エチル(0.13g)を5分間で滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に水(30ml)を加え、ジエチルエーテル(60ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、3-(エトキシカルボニル)-2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.23g、収率68%)を白色結晶で得た。融点84-86℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm TMS / CDCl<sub>3</sub>) 1.16 (6H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9), 1.36 (3H, t, J = 7.1), 2.59 (2H, s), 3.17 (1H, q, J = 6.9), 3.65 (2H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.1), 6.74-6.78 (1H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.30-7.36 (1H, m).

# 【 0 0 4 2 】

実施例 5 3-(エチルチオカルボニル)-2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(化合物 I-5)の製造

## 【化 1 6】



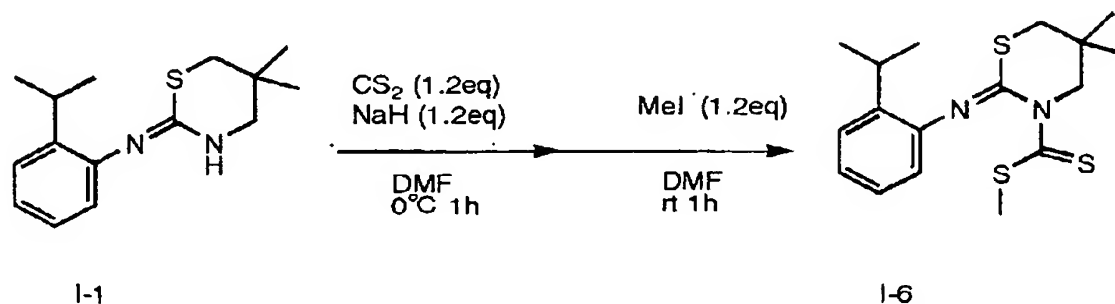
2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン (1.00g)、トリエチルアミン(0.58g)、塩化メチレン(5ml)の混合液に、クロロチオ炭酸エチル(0.56g)を5分間で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に水(30ml)を加え、ジエチルエーテル(60ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、3-(エチルチオカルボニル)-2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.74g、収率56%)を無色油状物で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 1.16 (6H, s), 1.21 (6H, d,  $J = 6.9$ ), 1.36 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 2.63 (2H, s), 2.89 (2H, q,  $J = 7.1$ ), 3.15 (1H, q,  $J = 6.9$ ), 3.77 (2H, s), 6.79-6.85 (1H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.30-7.36 (1H, m).

## 【0043】

実施例 6 2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-3-(メチルチオ)チオカルボニル-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(化合物 I-6)の製造

## 【化 1 7】



2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン (0.26g)、二硫化炭素(0.09g)、N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)の混

合液に、60%水素化ナトリウム(0.05g)を氷冷下に加え、30分間攪拌後、よう化メチル(0.17g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(30ml)を加え、ジエチルエーテル(60ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-3-(メチルチオ)チオカルボニル-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.14g、収率40%)を黄色結晶で得た。融点77-79℃

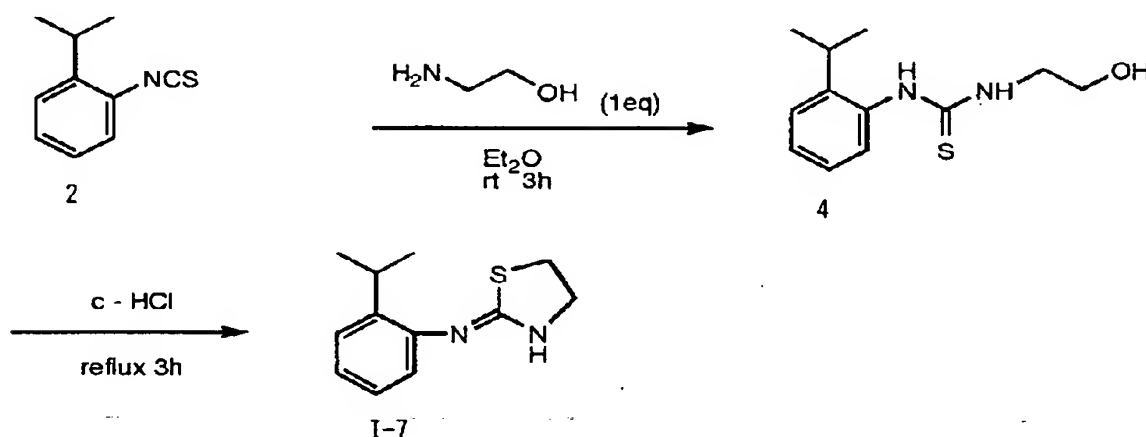
$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 1.20 (6H, d,  $J = 6.9$ ), 1.23 (6H, s), 2.65 (3H, s), 2.68 (2H, s), 3.11 (1H, q,  $J = 6.9$ ), 4.51 (2H, s), 6.83-6.90 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.28-7.35 (1H, m).

#### 【0044】

参考例2、実施例1-1と同様に、以下の実施例7を行った。

実施例7 2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-1,3-チアゾリジン(化合物I-7)の製造

#### 【化18】



(2-イソプロピルフェニル)イソチオシアネート(2.00g)のジエチルエーテル(20ml)溶液に、2-アミノエタノール(0.69g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた油状物に濃塩酸(5ml)を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、20%水酸化ナトリウム水溶液(25ml)に注ぎ込み、塩化メチレン(60ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、2-(2-イソプロピ

ルフェニル) イミノ-1,3-チアゾリジン (1.80 g、収率 73%) を白色結晶で得た。融点 76-77℃

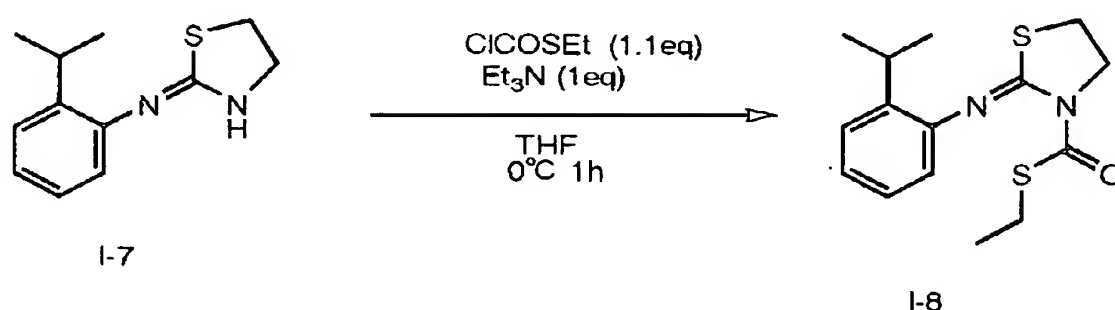
$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 1.20 (6H, d,  $J=6.7$ ), 3.15 (1H, q,  $J=6.7$ ), 3.27 (2H, t,  $J=6.7$ ), 3.67 (2H, t,  $J=6.7$ ), 6.95-6.99 (1H, m), 7.05-7.19 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m).

# 【0045】

実施例 7 で得られた 2-(2-イソプロピルフェニル) イミノ-1,3-チアゾリジンを用いて、以下の実施例 8~9 を行った。

実施例 8 3-(エチルチオカルボニル)-2-(2-イソプロピルフェニル) イミノ-1,3-チアゾリジン (化合物 I-8) の製造

# 【化 19】



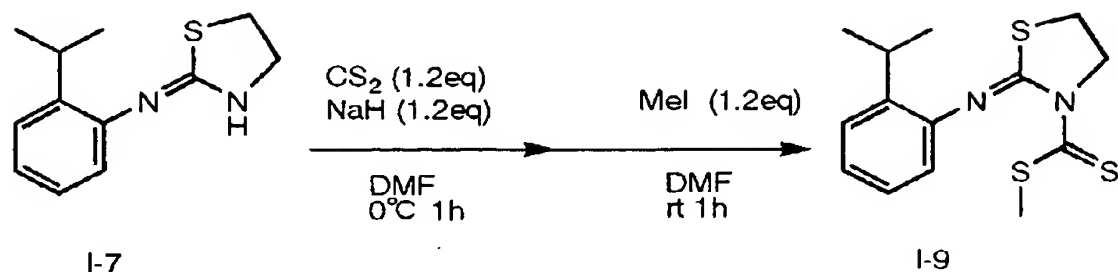
2-(2-イソプロピルフェニル) イミノ-1,3-チアゾリジン (0.25 g)、トリエチルアミン (0.15 g)、塩化メチレン (5 ml) の混合液に、クロロチオ炭酸エチル (0.15 g) を 5 分間で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、ジエチルエーテル (60 ml) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製して、3-(エチルチオカルボニル)-2-(2-イソプロピルフェニル) イミノ-1,3-チアゾリジン (0.27 g、収率 77%) を白色結晶で得た。融点 79-81℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 1.20 (6H, d,  $J=6.9$ ), 1.30 (3H, t,  $J=7.4$ ), 2.90 (2H, t,  $J=7.4$ ), 3.15 (2H, t,  $J=7.4$ ), 3.20 (1H, q,  $J=6.9$ ), 4.31 (2H, t,  $J=7.4$ ), 6.79-6.82 (1H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m).

## 【0046】

実施例 9 2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-3-(メチルチオ)チオカルボニル-1,3-チアゾリジン(化合物 I-9)の製造

## 【化20】



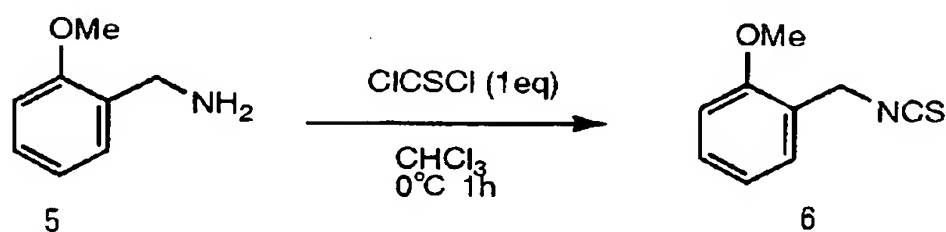
2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-1,3-チアゾリジン(0.22g)、二硫化炭素(0.09g)、N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)の混合液に、60%水素化ナトリウム(0.05g)を氷冷下に加え、30分間攪拌後、よう化メチル(0.17g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(30ml)を加え、ジエチルエーテル(60ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、2-(2-イソプロピルフェニル)イミノ-3-(メチルチオ)チオカルボニル-1,3-チアゾリジン(0.14g、収率45%)を無色油状物で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 1.23 (6H, d,  $J = 6.9$ ), 2.65 (3H, s), 2.90 (2H, t,  $J = 7.4$ ), 3.20 (1H, q,  $J = 6.9$ ), 4.45 (2H, t,  $J = 7.4$ ), 6.79-6.82 (1H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m).

## 【0047】

参考例 3 (2-メトキシベンジル) イソチオシアネート(化合物 6)の製造

## 【化21】



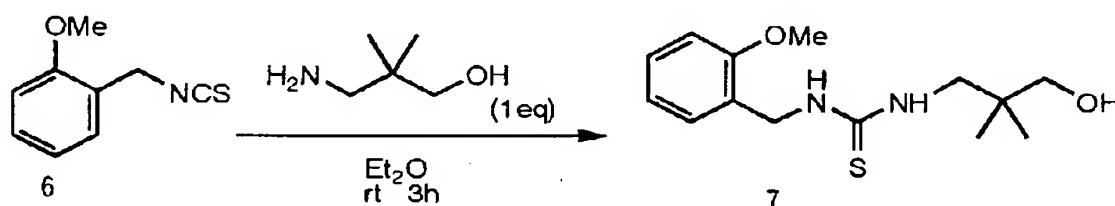
2-メトキシベンジルアミン (1.80 g) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に、チオホスゲン (1.54 g) を氷冷下 10 分間で滴下し、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、ジエチルエーテル (60 ml) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2-メトキシベンジル) イソチオシアネート (2.35 g、収率 99%) を褐色油状物で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 3.86 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 7.4$ ), 6.98 (1H, t,  $J = 7.4$ ), 7.24-7.30 (2H, m).

#### 【0048】

参考例 4 N-(2-メトキシベンジル)-N'-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル)プロピルチオウレア(化合物 7)の製造

#### 【化 2 2】



(2-メトキシベンジル) イソチオシアネート (2.35 g) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に、3-アミノ-2,2-ジメチルプロパノール (1.34 g) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製して、N-(2-メトキシベンジル)-N'-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル)プロピルチオウレア (3.70 g、収率 99%) を無色油状物で得た。

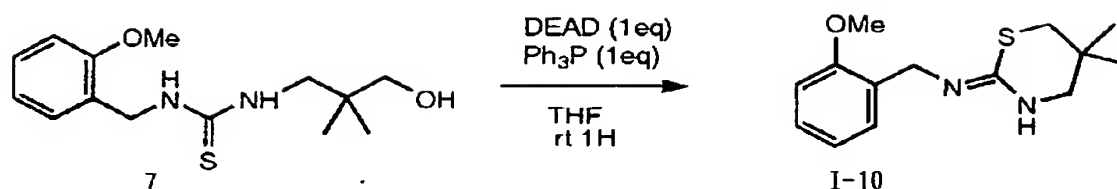
$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 0.82 (6H, s), 3.25 (2H, s), 3.55 (2H, d,  $J = 6.3$ ), 3.86 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.50 (1H, brs), 6.88 (1H, d,  $J = 7.4$ ), 6.95 (1H, t,  $J = 7.4$ ), 7.24-7.30 (2H, m).

#### 【0049】

実施例 10 2-(2-メトキシベンジル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(化合物 I-10)の製造



## 【化 2 3】



N-(2-メトキシベンジル)-N'-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル)プロピルチオウレア (3.70 g)、トリフェニルホスフィン (3.44 g)、テトラヒドロフラン (20 ml) の混合液に、アゾジカルボン酸ジエチル (2.28 g) を 10 分間で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (40 ml) を加え、塩化メチレン (90 ml) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製して、2-(2-メトキシベンジル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン (0.87 g、収率 25%) を無色油状物で得た。

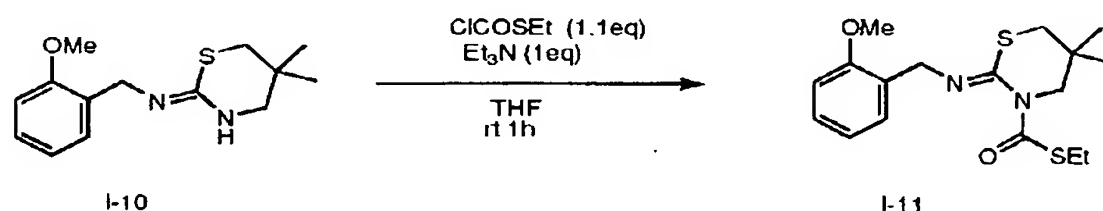
$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 1.05 (6H, s), 2.75 (2H, s), 3.23 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.86-6.95 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.44-7.48 (2H, m).

## 【0 0 5 0】

実施例 10 で得られた 2-(2-メトキシベンジル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジンを用いて、以下の実施例 11 ~ 12 を行った。

実施例 11 3-(エチルチオカルボニル)-2-(2-メトキシベンジル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン (化合物 I-11) の製造

## 【化 2 4】



2-(2-メトキシベンジル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン (0.28 g)、トリエチルアミン (0.15 g)、塩化メチレン (5 ml) の混合液に、クロロチオ炭酸エチル (0.17 g) を 5 分間で滴下し室温で 1 時間攪拌した。反応液に

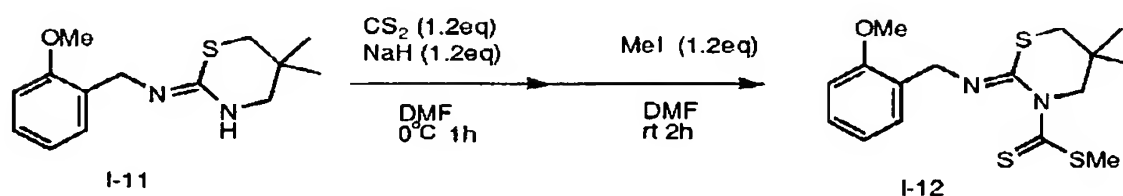
水(30 ml)を加え、ジエチルエーテル(60 ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、3-(エチルチオカルボニル)-2-(2-メトキシベンジル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.20 g、収率 57%)を無色油状物で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (  $\delta$  ppm TMS / CDCl<sub>3</sub> ) 1.15 (6H, s), 1.25 (3H, t, *J* = 7.4), 2.69 (2H, s), 2.83 (2H, q, *J* = 7.4), 3.69 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.61 (2H, s), 6.86 (1H, d, *J* = 8.2), 6.96 (1H, t, *J* = 8.2), 7.26 (1H, t, *J* = 8.2), 7.55 (1H, t, *J* = 8.2).

### 【 0 0 5 1 】

実施例 1 2 2-(2-メトキシベンジル)イミノ-3-(メチルチオ)チオカルボニル-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(化合物 I-12)の製造

### 【 化 2 5 】



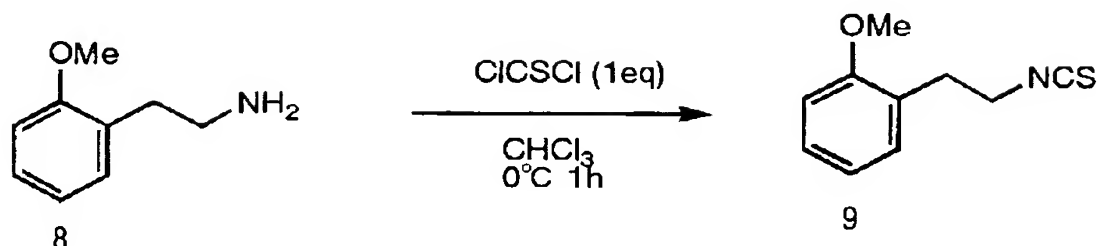
2-(2-メトキシベンジル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.27 g)、二硫化炭素(0.09 g)、N,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の混合液に、60%水素化ナトリウム(0.05 g)を氷冷下に加え、30分間攪拌後、ヨウ化メチル(0.17 g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(30 ml)を加え、ジエチルエーテル(60 ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、2-(2-メトキシベンジル)イミノ-3-(メチルチオ)チオカルボニル-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.20 g、収率 57%)を無色油状物で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (  $\delta$  ppm TMS / CDCl<sub>3</sub> ) 1.25 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.72 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.86-6.88 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m).

## 【0052】

参考例5 (2-メトキシフェネチル) イソチオシアネート(化合物9)の製造

## 【化26】



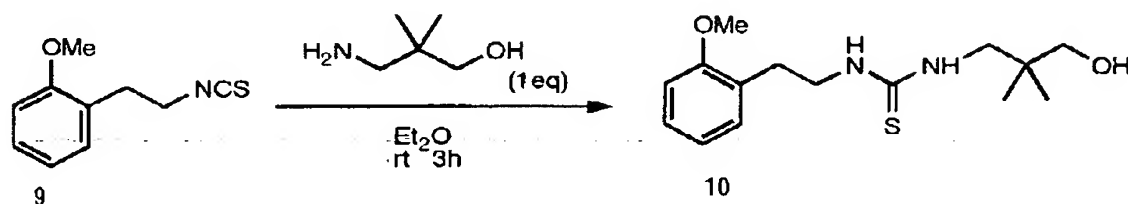
2-メトキシフェネチルアミン (1.98 g) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に、チオホスゲン (1.54 g) を氷冷下 10 分間で滴下し、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、ジエチルエーテル (60 ml) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(2-メトキシフェネチル) イソチオシアネート (1.80 g、収率 71%) を褐色油状物で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 3.00 (2H, t,  $J = 7.4$ ), 3.70 (2H, t,  $J = 7.4$ ), 3.86 (3H, s), 6.88–6.95 (2H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 7.4$ ), 7.24 (1H, t,  $J = 7.4$ ).

## 【0053】

参考例6 N-(2-メトキシフェネチル)-N'-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル)プロピルチオウレア(化合物10)の製造

## 【化27】



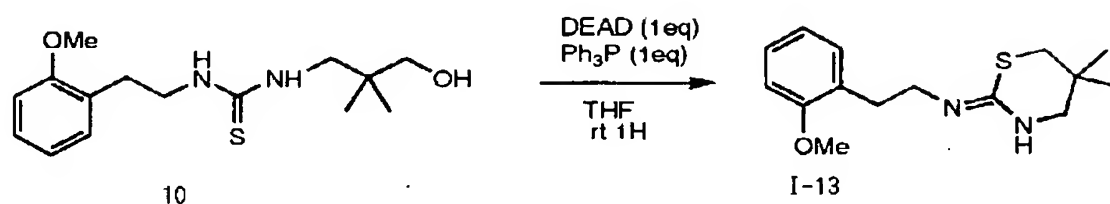
(2-メトキシフェネチル) イソチオシアネート (2.35 g) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に、3-アミノ-2,2-ジメチルプロパノール (1.34 g) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製して、N-(2-メトキシフェネチル)-N'-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメチル)プロピルチオウレア (2.45 g、収率 89%) を無色油状物で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$  ) 0.82(6H, s), 2.90(2H, t,  $J = 7.4$ ), 3.25(2H, s), 3.55(2H, d,  $J=6.3$ ), 3.70(2H, t,  $J = 7.4$ ), 3.86(3H, s), 6.50(1H, brs), 6.88-6.95(2H, m), 7.15(1H, m), 7.24(1H, m).

# 【 0 0 5 4 】

実施例 1 3 2 - ( 2 - メトキシフェネチル ) イミノ - 5, 5 - ジメチル - 1, 3 - チアジン ( 化合物 I - 1 3 ) の製造

## 【 化 2 8 】



N - ( 2 - メトキシフェネチル ) - N' - ( 1 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル ) プロピルチオウレア ( 2.4 0 g ) 、 トリフェニルホスフィン ( 2.1 2 g ) 、 テトラヒドロフラン ( 2 0 ml ) の混合液に、アゾジカルボン酸ジエチル ( 2.2 8 g ) を 1 0 分間で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 ( 4 0 ml ) を加え、塩化メチレン ( 9 0 ml ) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( n - ヘキサン / 酢酸エチル ) にて精製して、2 - ( 2 - メトキシフェネチル ) イミノ - 5, 5 - ジメチル - 1, 3 - チアジン ( 0.7 0 g、収率 3 1 % ) を無色油状物で得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (  $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$  ) 1.05(6H, s), 2.72(2H, s), 2.80(2H, t,  $J = 7.4$ ), 3.25(2H, s), 3.55(2H, d,  $J=6.3$ ), 3.83(3H, s), 6.83-6.95(2H, m), 7.15(1H, m), 7.24(1H, m).

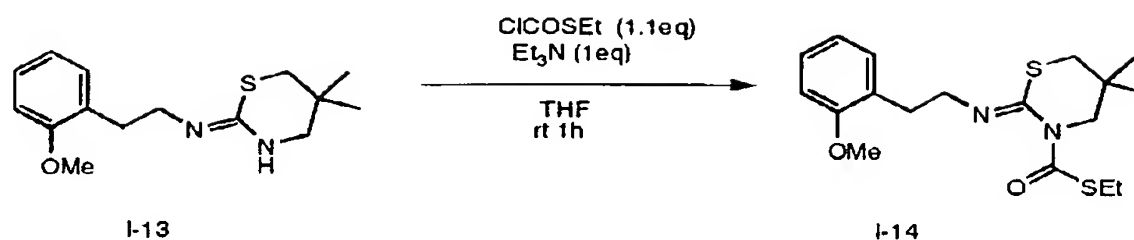
# 【 0 0 5 5 】

上記実施例 1 3 で得られた 2 - ( 2 - メトキシフェネチル ) イミノ - 5, 5 - ジメチル - 1, 3 - チアジンを用いて、以下の実施例 1 4 ~ 1 5 を行った。

# 【 0 0 5 6 】

実施例 1 4 3 - ( エチルチオカルボニル ) - 2 - ( 2 - メトキシフェネチル ) イミノ - 5, 5 - ジメチル - 1, 3 - チアジン ( 化合物 I - 1 4 ) の製造

## 【化 2 9】



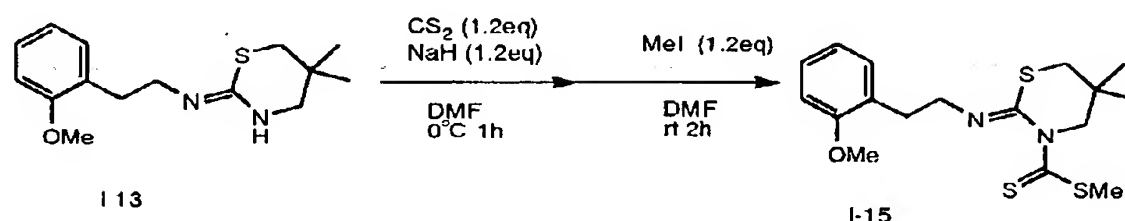
2-(2-メトキシフェネチル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.28g)、トリエチルアミン(0.15g)、塩化メチレン(5ml)の混合液に、クロロチオ炭酸エチル(0.15g)を3分で滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に水(30ml)を加え、ジエチルエーテル(60ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、2-(2-メトキシフェネチル)イミノ-N-(エチルチオカルバモイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.21g、収率60%)を無色油状物で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$ ) 1.11 (6H, s), 1.26 (3H, t,  $J = 7.4$ ), 2.61 (2H, s), 2.83 (2H, q,  $J = 7.4$ ), 2.99-3.05 (2H, m), 3.61-3.66 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.86-6.91 (2H, m), 7.17-7.26 (2H, m).

## 【0 0 5 7】

実施例 15 2-(2-メトキシフェネチル)イミノ-3-(メチルチオ)チオカルボニル-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(化合物 I-15)の製造

## 【化 3 0】



1-(1-メトキシフェネチル)イミノ-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.28g)、二硫化炭素(0.09g)、N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)の混合液に、60%水素化ナトリウム(0.05g)を氷冷下に加え、30分間攪拌後、よう化メチル(0.17g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(30ml)を

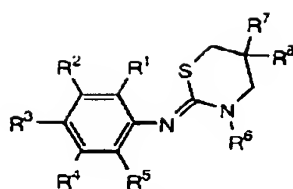
加え、ジエチルエーテル(60 ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製して、2-(2-メトキシフェネチル)イミノ-3-(メチルチオ)チオカルボニル-5,5-ジメチル-1,3-チアジン(0.18 g、収率50%)を無色油状物で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\delta$  ppm TMS /  $\text{CDCl}_3$  ) 1.19 (6H, s), 2.55 (3H, s), 2.64 (2H, s), 3.05 (2H, t,  $J = 7.5$ ), 3.66 (2H, t,  $J = 7.5$ ), 3.84 (3H, s), 4.35 (2H, s), 6.84- 6.91 (2H, m), 7.17- 7.30 (2H, m).

【0058】

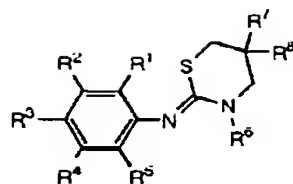
上記実施例と同様にして、以下の表に示される化合物を合成した。なお、表中の左カラムの数字は化合物No.を表わす。

【表 1】



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-16	H	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-17	F	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-18	Cl	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-19	Me	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-20	Et	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-21	Pr	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-22	Bu	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-23	Bu <sup>s</sup>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-24	Bu <sup>t</sup>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-25	Ph	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-26	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-27	OMe	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-28	OEt	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-29	OPr <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-30	SMe	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-31	SEt	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-32	SPr <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-33	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-34	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-35	H	H	Cl	H	H	COSEt	Me	Me
I-36	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	COSEt	Me	Me
I-37	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	COSEt	Me	Me
I-38	Me	Me	H	H	H	COSEt	Me	Me
I-39	Me	H	Me	H	H	COSEt	Me	Me
I-40	Me	H	H	Me	H	COSEt	Me	Me
I-41	Me	H	H	H	Me	COSEt	Me	Me
I-42	H	Me	Me	H	H	COSEt	Me	Me
I-43	H	Me	H	Me	H	COSEt	Me	Me
I-44	Me	H	Cl	H	H	COSEt	Me	Me
I-45	Cl	H	Me	H	H	COSEt	Me	Me

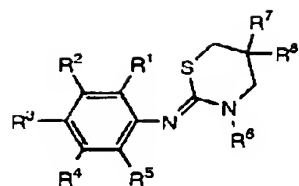
【表 2】



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-46	Pr <sup>i</sup>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	COSEt	Me	Me
I-47	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	NO <sub>2</sub>	COSEt	Me	Me
I-48	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	COSEt	Me	Me
I-49	Pr	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-50	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-51	Bu <sup>s</sup>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-52	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	COSMe	Me	Me
I-53	H	OMe	OMe	H	H	COSMe	Me	Me
I-54	H	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	COSMe	Me	Me
I-55	H	OMe	OMe	OMe	H	COSMe	Me	Me
I-56	Et	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-57	Bu <sup>s</sup>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-58	CH <sub>2</sub> OMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-59	CH(Me)OMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-60	OMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-61	OEt	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-62	SMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-63	SEt	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-64	SPr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-65	SOMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-66	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-67	SOEt	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-68	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-69	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-70	H	H	Cl	H	H	CSSMe	Me	Me

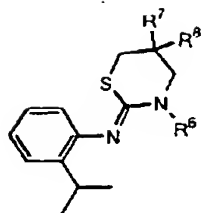


【表 3】



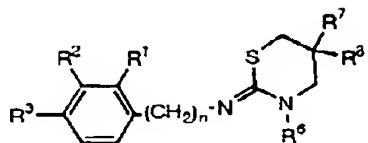
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-71	Me	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-72	Me	H	H	Me	H	CSSMe	Me	Me
I-73	Me	H	H	H	Me	CSSMe	Me	Me
I-74	H	Me	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-75	H	Me	H	Me	H	CSSMe	Me	Me
I-76	OMe	OMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-77	H	OMe	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
I-78	OMe	H	H	OMe	H	CSSMe	Me	Me
I-79	OMe	H	OMe		H	CSSMe	Me	Me
I-80	H	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	CSSMe	Me	Me
I-81	Pr <sup>i</sup>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
I-82	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	NO <sub>2</sub>	CSSMe	Me	Me
I-83	H	OMe	OMe	OMe	H	CSSMe	Me	Me
I-84	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-85	Bu <sup>s</sup>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-86	OEt	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-87	SMe	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-88	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	CSSEt	Me	Me
I-118	H	OEt	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
I-119	OMe	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-120	OMe	H	H	Me	H	CSSMe	Me	Me
I-121	H	OMe	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
I-122	Me	Me	H	H	H	CSSMe	Me	Me
I-123	N(Me)Ac	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me

【表 4】



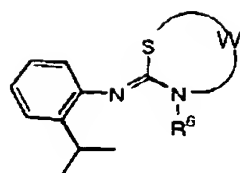
	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-89	COPr	Me	Me
I-90	COOMe	Me	Me
I-91	COOPr	Me	Me
I-92	CONHEt	Me	Me
I-93	COCH <sub>2</sub> OMe	Me	Me
I-94	COCH <sub>2</sub> SMe	Me	Me
I-95	COCH <sub>2</sub> SEt	Me	Me
I-96	CSOEt	Me	Me
I-97	CSNHEt	Me	Me
I-98	CSSPr	Me	Me
I-99	CSSPr <sup>i</sup>	Me	Me
I-100	CSSBn	Me	Me

【表 5】



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
I-101	H	H	Cl	1	COSEt	Me	Me
I-102	H	H	Cl	1	CSSMe	Me	Me
I-103	Cl	H	Cl	2	COSEt	Me	Me
I-104	Cl	H	Cl	2	CSSMe	Me	Me

【表 6】



	R <sup>6</sup>	W
I-105	COSEt	
I-106	COSEt	
I-107	COSEt	
I-108	COSEt	
I-109	COSEt	
I-110	COSEt	
I-111	COSEt	
I-112	COSEt	
I-113	CSSMe	
I-114	CSSMe	
I-115	CSSMe	
I-116	CSSMe	
I-117	CSSMe	

【 0 0 5 9 】

上記の表に示される化合物の物性データ（融点、<sup>1</sup>H-NMR）を以下の表に示す。

【表 7】

化合物 番号	物性	
No	融点	
I-16	57-59°C	1.16 (6H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.3), 2.64 (2H, s), 2.91 (2H, q, J = 7.3), 3.78 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J = 7.4, 1.2), 7.14 (1H, t, J = 7.4), 7.36 (2H, t, J = 7.4).
I-17		1.15 (6H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.3), 2.67 (2H, s), 2.91 (2H, q, J = 7.3), 3.77 (2H, s), 7.10-7.15 (4H, m).
I-18		1.16 (6H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.3), 2.68 (2H, s), 2.92 (2H, q, J = 7.3), 3.80 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J = 7.7, 1.2), 7.08 (1H, dt, J = 7.7, 1.6), 7.25 (2H, t, J = 7.4), 7.40 (1H, d, J = 7.4).
I-19		1.15 (6H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.3), 2.24 (3H, s), 2.62 (2H, s), 2.92 (2H, q, J = 7.4), 3.77 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.7), 7.04 (1H, t, J = 7.7), 7.16-7.22 (2H, m).
I-20		1.15 (6H, s), 1.19 (3H, t, J = 7.4), 1.31 (3H, t, J = 7.3), 2.62 (2H, q, J = 7.3), 2.65 (2H, s), 2.94 (2H, q, J = 7.4), 3.77 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.6), 7.10-7.22 (3H, m).
I-21		0.95 (3H, t, J = 7.3), 1.15 (6H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.4), 1.50-1.64 (2H, m), 2.56 (2H, q, J = 7.3), 2.59 (2H, s), 2.90 (2H, q, J = 7.4), 3.76 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 7.3), 7.06-7.28 (3H, m).
I-22		0.90 (3H, t, J = 7.1), 1.15 (6H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.4), 1.30-1.34 (2H, m), 1.52-1.58 (2H, m), 2.54 (2H, q, J = 7.1), 2.62 (2H, s), 2.92 (2H, q, J = 7.4), 3.76 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 7.9, 1.4), 7.06-7.28 (3H, m).
I-23		0.86 (3H, t, J = 7.4), 1.14 (6H, s), 1.16 (6H, d, J = 6.9), 1.29 (3H, t, J = 7.4), 1.48-1.58 (2H, m), 2.61 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.4), 2.88-2.92 (1H, m), 3.76 (2H, d, J = 13.6), 3.82 (1H, d, J = 13.6), 6.82-6.88 (1H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.23-7.29 (1H, m).
I-24		1.15 (6H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.4), 1.33 (9H, s), 2.68 (2H, s), 2.86 (2H, q, J = 7.4), 3.75 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J = 7.4, 1.6), 7.08-7.19 (2H, m), 7.38 (2H, dd, J = 7.4, 1.6).
I-25		0.99 (6H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.4), 2.45 (2H, s), 2.82 (2H, q, J = 7.4), 3.51 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.7), 7.20-7.36 (6H, m), 7.43 (2H, m).
I-26	82-83°C	1.15 (6H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.3), 2.66 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.4), 3.77 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.6), 7.19 (1H, t, J = 7.6), 7.49 (1H, t, J = 7.6), 7.64 (1H, d, J = 7.6).

【表 8】

化 合 物 番 号	物 性	
No	融点	
I-27		1.16 (6H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.4), 2.62 (2H, s), 2.88 (2H, q, J = 7.4), 3.78 (2H, s), 3.83 (3H, s), 6.91-6.96 (3H, m), 7.05-7.14 (1H, m).
I-28		1.15 (6H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.4), 1.40 (3H, t, J = 7.0), 2.60 (2H, s), 2.90 (2H, q, J = 7.4), 3.78 (2H, s), 4.08 (2H, q, J = 7.0), 6.90-6.94 (3H, m), 7.06-7.08 (1H, m).
I-29		1.14 (6H, s), 1.29 (6H, d, J = 7.4), 1.31 (6H, d, J = 6.0), 2.59 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.4), 3.76 (2H, s), 4.50 (1H, q, J = 6.0), 6.90-6.93 (3H, m), 7.01-7.07 (1H, m).
I-30	78-80°C	1.15 (6H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.4), 2.43 (3H, s), 2.63 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.4), 3.78 (2H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.05-7.14 (2H, m), 7.20-7.29 (1H, m).
I-31	55-57°C	1.15 (6H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.4), 1.31 (3H, t, J = 7.4), 2.66 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.4), 2.94 (2H, q, J = 7.4), 3.78 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J = 7.4, 1.6), 7.08-7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 7.4, 1.6).
I-32		1.15 (6H, s), 1.27 (6H, d, J = 6.6), 1.28 (6H, d, J = 7.4), 2.65 (2H, s), 2.88 (2H, q, J = 7.4), 3.38-3.42 (1H, m), 3.78 (2H, s), 6.90 (1H, dd, J = 7.7, 1.6), 7.08-7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 7.7, 1.6).
I-33		1.15 (6H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.4), 2.60 (2H, s), 2.71 (6H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.4), 3.77 (2H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.05-7.10 (1H, m).
I-34		1.16 (6H, s), 1.27 (6H, d, J = 6.9), 1.31 (3H, t, J = 7.4), 2.64 (2H, s), 2.91 (2H, q, J = 7.4), 2.98 (1H, q, J = 6.9), 3.77 (2H, s), 6.78-6.83 (2H, m), 7.01-7.04 (1H, m), 7.25-7.27 (1H, m).
I-35	68-69°C	1.16 (6H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.3), 2.66 (2H, s), 2.90 (2H, q, J = 7.3), 3.76 (2H, s), 6.98 (2H, dd, J = 6.6, 2.1), 7.31 (2H, dd, J = 6.6, 2.1).
I-36	67-69°C	1.15 (6H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9), 1.26 (3H, t, J = 7.4), 2.64 (2H, s), 2.86 (2H, q, J = 7.4), 2.89 (1H, q, J = 6.9), 3.75 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.2), 7.20 (2H, d, J = 8.3).
I-37	125-126°C	1.15 (6H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.3), 2.72 (2H, s), 2.92 (2H, q, J = 7.3), 3.78 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.3), 7.31 (2H, d, J = 8.3).
I-38	76-78°C	1.15 (6H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.4), 2.14 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.63 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.4), 3.77 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 7.9), 6.94 (1H, d, J = 7.9), 7.06 (1H, s).

【表 9】

化合物 番号	物性	
No	融点	
I-39		1.14 (6H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.4), 2.21 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.65 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.4), 3.76 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 7.9), 6.97 (1H, d, J = 7.9), 7.02 (1H, s).
I-40		1.15 (6H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.4), 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.64 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.4), 3.77 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.9), 7.07 (1H, d, J = 7.7).
I-41	59-61°C	1.15 (6H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.3), 2.19 (6H, s), 2.62 (2H, s), 2.90 (2H, q, J = 7.3), 3.78 (2H, s), 6.90-6.96 (1H, m), 7.02-7.08 (2H, m).
I-42		1.15 (6H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.4), 2.26 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.65 (2H, s), 2.91 (2H, q, J = 7.4), 3.78 (2H, s), 6.74 (1H, dd, J = 7.9, 1.8), 6.80 (1H, d, J = 1.8), 7.13 (1H, d, J = 7.7).
I-43		1.15 (6H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.4), 2.31 (6H, s), 2.63 (2H, s), 2.90 (2H, q, J = 7.4), 3.76 (2H, s), 6.58 (2H, s), 6.77 (1H, s).
I-44		1.15 (6H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.4), 2.21 (3H, s), 2.64 (2H, s), 2.90 (2H, q, J = 7.4), 3.76 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.2), 7.10-7.18 (2H, m).
I-45		1.15 (6H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.4), 2.31 (3H, s), 2.66 (2H, s), 2.92 (2H, q, J = 7.4), 3.78 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.8), 7.04 (1H, d, J = 7.8), 7.25 (1H, d, J = 7.8).
I-46	119-120°C	1.16 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9), 1.29 (3H, t, J = 7.4), 2.69 (2H, s), 2.90 (2H, q, J = 7.4), 3.15 (1H, m), 3.79 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.7), 8.01 (1H, dd, J = 8.5, 2.4), 8.18 (1H, d, J = 2.4).
I-47		1.17 (6H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.9), 1.30 (3H, t, J = 7.4), 2.69 (2H, s), 2.91 (2H, q, J = 7.4), 3.19 (1H, m), 3.79 (2H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.7), 7.71 (1H, d, J = 2.4), 7.92 (1H, dd, J = 8.7, 2.4).
I-48		1.15 (6H, s), 1.30 (3H, t, J = 7.4), 2.73 (2H, s), 2.93 (2H, q, J = 7.4), 3.82 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.3), 8.48 (1H, dd, J = 8.3, 1.4), 8.90 (1H, d, J = 8.3).
I-49	64-66°C	0.95 (3H, t, J = 7.3), 1.15 (6H, s), 1.50-1.64 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.56 (2H, q, J = 7.3), 2.63 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 7.3), 7.06-7.28 (3H, m).
I-50	95-96°C	1.16 (6H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9), 2.32 (3H, s), 2.64 (2H, s), 3.12 (1H, q, J = 6.9), 3.79 (2H, s), 6.78-6.82 (1H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m).

【表 1 0】

化合物 番号	物性	
No	融点	
I-51	53-56°C	0.85 (3H, t, J = 7.3), 1.15 (6H, d, J = 6.9), 1.18 (6H, s), 1.57-1.70 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.62 (2H, s), 2.91 (1H, q, J = 6.9), 3.74 (1H, d, J = 13.7), 3.78 (1H, d, J = 13.7), 6.78-6.83 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.23-7.30 (1H, m).
I-52	88-90°C	1.17 (6H, s), 1.27 (6H, d, J = 6.9), 2.33 (3H, s), 2.65 (2H, s), 2.91 (1H, q, J = 6.9), 3.79 (2H, s), 6.78-6.83 (2H, m), 7.01-7.04 (1H, m), 7.20-7.24 (1H, m).
I-53		1.16 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.87 (6H, s), 6.51-6.59 (2H, m), 6.80-6.89 (1H, m).
I-54	102-104°C	1.15 (6H, s), 2.31 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.76 (2H, s), 5.96 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J = 8.1, 1.8), 6.53 (1H, d, J = 1.8), 6.78 (1H, d, J = 8.1).
I-55	129-131°C	1.16 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.67 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.85 (6H, s), 3.86 (3H, s),
I-56	107-109°C	1.17 (3H, t, J = 7.6), 1.22 (6H, s), 2.58 (2H, q, J = 7.6), 2.64 (3H, s), 2.66 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J = 7.5, 1.3), 7.02-7.19 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m).
I-57		0.85 (3H, t, J = 7.3), 1.18 (6H, d, J = 6.9), 1.23 (6H, s), 1.57-1.70 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.66 (2H, s), 2.88 (1H, q, J = 6.9), 4.38 (1H, d, J = 13.7), 4.60 (1H, d, J = 13.7), 6.83-6.90 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.28-7.35 (1H, m).
I-58	85-87°C	1.22 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.63 (2H, s), 3.35 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.48 (2H, s), 6.93-6.99 (1H, m), 7.11-7.29 (2H, m), 7.40-7.49 (1H, m).
I-59	113-114°C	1.22 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.37 (3H, d, J = 6.4), 2.63 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.24 (3H, s), 4.35 (1H, d, J = 13.6), 4.55 (1H, q, J = 6.4), 4.66 (1H, d, J = 13.6), 6.91 (1H, d, J = 7.4), 7.19-7.40 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.4).
I-60	128-130°C	1.22 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.93-6.99 (2H, m), 7.02-7.15 (2H, m).
I-61	100-101°C	1.26 (6H, s), 1.43 (3H, t, J = 7.4), 2.66 (2H, s), 2.67 (3H, s), 4.08 (2H, q, J = 7.0), 4.55 (2H, s), 6.95-6.99 (3H, m), 7.11-7.18 (1H, m).
I-62	137-139°C	1.23 (6H, s), 2.43 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.67 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.87-6.92 (1H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m).

【表 1 1】

化合物 番号	物性	
No	融点	
I-63	103-105°C	1.15 (6H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.4), 1.31 (3H, t, J = 7.4), 2.66 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.4), 2.94 (2H, q, J = 7.4), 3.78 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J = 7.4, 1.6), 7.08-7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 7.4, 1.6).
I-64	125-126°C	1.24 (6H, s), 1.28 (6H, d, J = 6.6), 2.63 (3H, s), 2.66 (2H, s), 3.38-3.42 (1H, m), 4.53 (2H, s), 6.97 (1H, dd, J = 7.7, 1.6), 7.08-7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 7.7, 1.6).
I-65		1.22 (6H, s), 2.63 (3H, s), 2.65 (2H, d, J = 13.6), 2.75 (3H, s), 4.17 (1H, d, J = 13.6), 4.77 (1H, d, J = 13.6), 7.06 (1H, dd, J = 7.7, 1.7), 7.19-7.40 (2H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.7, 1.7).
I-66	147-149°C	1.23 (6H, s), 2.63 (3H, s), 2.71 (2H, s), 3.13 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.11 (1H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m).
I-67	129-130°C	1.22 (6H, s), 1.23 (3H, t, J = 6.9), 2.63 (3H, s), 2.66 (2H, s), 2.70-2.85 (1H, m), 2.90-3.15 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 13.6), 4.70 (1H, d, J = 13.6), 7.06 (1H, d, J = 7.5), 7.30-7.45 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.5).
I-68	100-102°C	1.23 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.65 (2H, s), 2.71 (6H, s), 4.50 (2H, s), 6.93-6.99 (3H, m), 7.02-7.15 (1H, m).
I-69		1.23 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9), 2.64 (3H, s), 2.66 (2H, s), 2.92 (1H, q, J = 6.9), 4.52 (2H, s), 6.84-6.86 (2H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m).
I-70	116-118°C	1.23 (6H, s), 2.64 (3H, s), 2.68 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.6), 7.35 (2H, d, J = 8.6).
I-71	103-105°C	1.22 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.65 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 7.9), 6.98 (1H, d, J = 7.9), 7.02 (1H, s).
I-72	100-101°C	1.23 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.65 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 7.9), 7.08 (1H, t, J = 7.9).
I-73	93-95°C	1.22 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.65 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.9), 6.98 (1H, d, J = 7.9), 7.08 (1H, t, J = 7.9).
I-74	126-128°C	1.23 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.65 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.9), 6.82 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.9).
I-75	96-98°C	1.23 (6H, s), 2.32 (6H, s), 2.63 (3H, s), 2.65 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.64 (2H, s), 6.80 (1H, s).
I-76		1.22 (6H, s), 2.64 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.60 (1H, d, J = 7.9), 6.73 (1H, d, J = 7.9), 7.04 (1H, d, J = 7.9).



【表 1 2】

化 合 物 番 号	物 性	
No	融点	
I-77		1.24 (6H, s), 2.63 (3H, s), 2.68 (2H, s), 3.87 (6H, s), 4.50 (2H, s), 6.61-6.65 (2H, m), 6.85-6.89 (1H, m).
I-78		1.22 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.66 (2H, s), 3.81 (6H, s), 4.52 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J = 8.5, 2.4), 6.51 (1H, d, J = 2.4), 6.92 (1H, d, J = 8.5).
I-79		1.22 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.64 (2H, s), 3.77 (6H, s), 4.52 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 2.4), 6.68 (1H, dd, J = 8.5, 2.4), 6.86 (1H, d, J = 8.5).
I-80	108-110°C	1.23 (6H, s), 2.63 (3H, s), 2.66 (2H, s), 4.49 (2H, s), 6.04 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 8.1, 1.8), 6.61 (1H, d, J = 1.8), 6.83 (1H, d, J = 8.1).
I-81		1.23 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9), 2.65 (3H, s), 2.71 (2H, s), 3.11 (1H, q, J = 6.9), 4.51 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.5), 8.04 (1H, dd, J = 8.5, 2.7), 8.21 (1H, d, J = 2.7).
I-82		1.21 (6H, s), 1.24 (6H, d, J = 6.9), 2.63 (3H, s), 2.66 (2H, s), 3.17 (1H, q, J = 6.9), 4.51 (2H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.5), 7.80 (1H, d, J = 2.4), 7.99 (1H, dd, J = 8.5, 2.4).
I-83		1.24 (6H, s), 2.64 (3H, s), 2.68 (2H, s), 3.85 (6H, s), 3.86 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.28 (2H, s).
I-84	68-70	1.22 (6H, d, J = 6.9), 1.23 (6H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.4), 2.65 (2H, s), 3.11 (1H, q, J = 6.9), 3.25 (2H, q, J = 6.9), 4.48 (2H, s), 6.89-6.92 (1H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m).
I-85		0.85 (3H, t, J = 7.4), 1.18 (6H, d, J = 6.9), 1.23 (6H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.4), 1.57-1.70 (2H, m), 2.56 (2H, s), 2.87 (1H, q, J = 6.9), 3.25 (2H, q, J = 7.4), 4.35 (1H, d, J = 13.7), 4.60 (1H, d, J = 13.7), 6.89-6.92 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m).
I-86	96-97	1.23 (6H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0), 1.40 (3H, t, J = 7.0), 2.63 (2H, s), 3.27 (2H, q, J = 7.4), 4.06 (2H, q, J = 7.0), 4.51 (2H, s), 6.92-7.08 (3H, m), 7.11-7.15 (1H, m).
I-87	105-106	1.22 (6H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.4), 2.43 (3H, s), 2.66 (2H, s), 3.26 (2H, q, J = 7.4), 4.50 (2H, s), 6.95-6.98 (1H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 7.24-7.29 (1H, m).

【表 1 3】

化合物 番号	物性	
No	融点	
I-88		1.23 (6H, s), 1.25 (6H, d, J = 6.9), 1.35 (3H, t, J = 7.4), 2.66 (2H, s), 2.90 (1H, q, J = 6.9), 3.28 (2H, q, J = 7.4), 4.50 (2H, s), 6.84-6.88 (2H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m).
I-89		0.98 (3H, t, J = 7.4), 1.12 (6H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9), 1.72-1.80 (2H, m), 2.58 (2H, s), 2.90 (2H, t, J = 7.4), 3.06 (1H, q, J = 6.9), 3.71 (2H, s), 6.71-6.76 (1H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m).
I-90	99-101°C	1.14 (6H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.9), 2.58 (2H, s), 3.14 (1H, q, J = 6.9), 3.64 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.73-6.78 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.28-7.35 (1H, m).
I-91		1.00 (3H, t, J = 7.3), 1.14 (6H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9), 1.74 (2H, q, J = 7.3), 2.58 (2H, s), 3.16 (1H, q, J = 6.9), 3.65 (2H, s), 4.23 (2H, q, J = 6.9), 6.73-6.80 (1H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.34 (1H, m).
I-92	52-53°C	1.13 (6H, s), 1.19 (6H, d, J = 6.9), 1.20 (3H, t, J = 7.4), 2.60 (2H, s), 2.98 (1H, q, J = 6.9), 3.38 (2H, q, J = 7.4), 3.77 (2H, s), 6.73-6.78 (1H, m), 7.09-7.18 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m).
I-93	76-78°C	1.14 (6H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9), 2.62 (2H, s), 2.96 (1H, q, J = 6.9), 3.48 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.73-6.78 (1H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 7.25-7.32 (1H, m).
I-94	61-62°C	1.14 (6H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9), 2.23 (3H, s), 2.68 (2H, s), 2.93 (1H, q, J = 6.9), 3.71 (2H, s), 3.94 (2H, s), 6.82-6.86 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.30-7.36 (1H, m).
I-95	50-52°C	1.13 (6H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.9), 1.31 (3H, t, J = 7.3), 2.65 (2H, J = 7.3), 2.68 (2H, s), 2.90 (1H, q, J = 6.9), 3.71 (2H, s), 3.97 (2H, s), 6.82-6.86 (1H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.30-7.36 (1H, m).
I-96	73-75°C	1.21 (6H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9), 1.42 (3H, t, J = 6.9), 2.61 (2H, s), 3.10 (1H, q, J = 6.9), 4.15 (2H, s), 4.65 (2H, q, J = 6.9), 6.74-6.78 (1H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m).
I-97	160-162°C	1.18 (6H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.9), 1.25 (3H, t, J = 7.4), 2.60 (2H, s), 2.90 (1H, q, J = 6.9), 3.71 (2H, q, J = 7.4), 4.40 (2H, s), 6.74-6.78 (1H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m).
I-98		1.04 (3H, t, J = 7.4), 1.20 (6H, d, J = 6.9), 1.27 (6H, s), 1.73 (2H, m), 2.64 (2H, s), 3.12 (1H, q, J = 6.9), 3.22 (2H, t, J = 7.4), 4.48 (2H, s), 6.89-6.92 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.28-7.35 (1H, m).

【表 1 4】

化合物 番号	物性	
No	融点	
I-99	113-114	1.04 (6H, d, J = 6.9), 1.27 (6H, s), 1.42 (3H, d, J = 6.9), 2.63 (2H, s), 3.14 (1H, q, J = 6.9), 4.02 (1H, q, J = 6.9), 4.46 (2H, s), 6.89-6.93 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.28-7.35 (1H, m).
I-100		1.10 (6H, d, J = 6.9), 1.22 (6H, s), 2.64 (2H, s), 3.08 (1H, q, J = 6.9), 4.48 (2H, s), 4.49 (2H, s), 6.83-6.90 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.20-7.38 (6H, m).
I-101		1.15 (6H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.4), 2.70 (2H, s), 2.87 (2H, q, J = 7.4), 3.69 (2H, s), 4.55 (2H, s), 7.30-7.40 (4H, m).
I-102		1.24 (6H, s), 2.57 (3H, s), 2.73 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.58 (2H, s), 7.23-7.40 (4H, m).
I-103		1.11 (6H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.4), 2.61 (2H, s), 2.83 (2H, q, J = 7.4), 3.10 (2H, t, J = 7.4), 3.65 (2H, s), 3.66 (2H, t, J = 7.4), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 2.1), 7.30 (1H, t, J = 8.2), 7.36 (1H, d, J = 2.1).
I-104		1.16 (6H, s), 2.55 (3H, s), 2.63 (2H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.5), 3.69 (2H, t, J = 7.5), 4.35 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 2.1), 7.25 (1H, t, J = 8.2), 7.36 (1H, d, J = 2.1).
I-105		1.20 (6H, d, J = 6.9), 1.30 (3H, t, J = 7.4), 2.10-2.22 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 6.4), 2.94 (2H, q, J = 7.4), 3.11 (1H, q, J = 6.9), 4.05 (2H, t, J = 7.4), 6.82-6.86 (1H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.28-7.34 (1H, m).
I-106		1.17-1.30 (12H, m), 1.45-1.52 (1H, m), 1.90-1.96 (1H, m), 2.92 (2H, q, J = 7.4), 2.95-3.05 (2H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.72-3.75 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m).
I-107		1.22 (6H, d, J = 6.9), 1.28 (3H, d, J = 6.6), 1.29 (3H, t, J = 7.4), 1.75-1.77 (1H, m), 2.29-2.34 (1H, m), 2.88 (2H, q, J = 7.4), 3.14 (1H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 4.01-4.10 (2H, m), 6.81-6.85 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.28-7.35 (1H, m).
I-108		1.12 (3H, d, J = 6.6), 1.20 (6H, d, J = 6.9), 1.29 (3H, t, J = 7.4), 2.40-2.50 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 13.5, 6.6), 2.91 (2H, q, J = 7.4), 2.95 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.45 (1H, dd, J = 13.5, 8.4), 4.30 (1H, dd, J = 13.5, 8.4), 6.81-6.85 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.28-7.35 (1H, m).

【表 1 5】

化合物 番号	物性	
No	融点	
I-109		0.88 (6H, t, J = 7.5), 1.22 (6H, d, J = 6.9), 1.29 (3H, t, J = 7.4), 1.45-1.52 (4H, m), 2.58 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 7.4), 3.15 (1H, m), 3.77 (2H, s), 6.78-6.83 (1H, m), 7.08-7.21 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m).
I-110	109-111°C	1.21 (6H, d, J = 6.9), 1.23 (6H, s), 1.25 (3H, t, J = 7.4), 2.81 (2H, q, J = 7.4), 2.90 (1H, t, J = 6.9), 3.05 (2H, s), 7.13-7.30 (2H, m), 7.36-7.45 (2H, m).
I-111		1.21 (6H, d, J = 6.9), 1.31 (3H, t, J = 7.4), 1.42 (3H, d, J = 6.7), 2.90 (2H, q, J = 7.4), 3.23 (1H, q, J = 6.9), 3.69 (1H, q, J = 6.6), 3.87-3.93 (1H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 7.08-7.20 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m).
I-112		1.19-1.25 (9H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.3), 2.76 (1H, d, J = 10.9), 2.96 (2H, t, J = 7.4), 3.22 (1H, q, J = 6.9), 3.44-3.48 (1H, m), 5.12 (1H, q, J = 6.3), 6.81-6.85 (1H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m).
I-113	126-128°C	1.18 (6H, d, J = 6.9), 1.22 (6H, d, J = 6.9), 1.45 (3H, t, J = 7.4), 1.80-1.91 (1H, m), 2.57-2.64 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.86-2.89 (1H, m), 3.07 (1H, m), 5.95-6.05 (1H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.28-7.35 (1H, m).
I-114		1.20 (6H, d, J = 6.9), 1.28 (3H, d, J = 6.9), 1.82-1.88 (1H, m), 2.48-2.63 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.29-3.35 (1H, m), 4.26 (1H, m), 4.98 (1H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m).
I-115		1.14 (3H, d, J = 6.5), 1.20 (6H, d, J = 6.9), 2.53 (1H, dd, J = 13.0, 5.4), 2.75 (3H, s), 2.80-2.85 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 13.0, 5.4), 3.11 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J = 13.0, 9.0), 5.15 (1H, dd, J = 13.0, 9.0), 6.90-6.95 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m).
I-116	119-121°C	0.88 (6H, t, J = 7.5), 1.20 (6H, d, J = 6.9), 1.45-1.52 (4H, m), 2.62 (2H, s), 2.64 (3H, s), 3.15 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.78-6.83 (1H, m), 7.08-7.21 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m).
I-117	99-100°C	0.71-0.79 (1H, m), 0.85-0.90 (2H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.9), 1.22-1.25 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.00-3.05 (1H, m), 4.40 (2H, s), 6.92-6.95 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m).

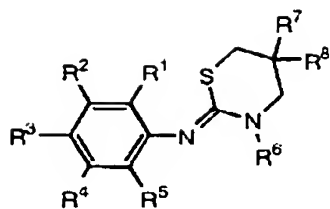
【表 1 6】

化合物 番号	物性	
No	融点	
I-118		1.23 (6H, s), 1.45 (6H, t, J = 7.4), 2.63 (3H, s), 2.67(2H,s), 4.08 (2H, q, J = 7.0), 4.55 (2H, s), 6.57-6.63 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 7.9).
I-119	116-118°C	1.24 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.66 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.75-6.80 (2H, m), 6.88 (1H, m).
I-120	92-93°C	1.23 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.67 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.51-6.58 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.9).
I-121	129-130°C	1.22 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.78-6.95 (3H, m).
I-122	93-95°C	1.22 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.65 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.9), 6.98 (1H, d, J = 7.9), 7.08 (1H, t, J = 7.9).
I-123	151-152°C	1.22 (6H, s), 1.83 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.17 (3H, s), 4.40 (1H, d, J = 13.6), 4.65 (1H, d, J = 13.6), 7.01 (1H, d, J = 7.9), 7.10-7.15 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m).

## 【 0 0 6 0】

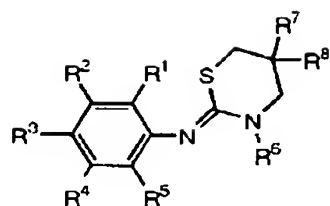
本発明化合物には、以下の表に示される化合物も含まれる。これらの化合物は、上記実施例と同様に合成することができる。なお、表中の左カラムの数字は化合物 No. を表わす。

【表 1 7】



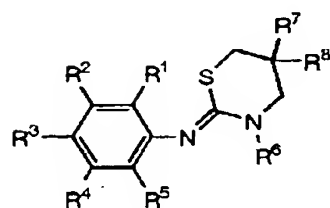
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
A-1	H	H	H	H	H	COSEt	H	H
A-2	H	H	H	H	H	COSEt	Me	H
A-3	H	H	H	H	H	COSEt	Et	Et
A-4	Br	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
A-5	Bu <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
A-6	Hex	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
A-7	CH <sub>2</sub> OMe	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
A-8	CH(Me)OMe	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
A-9	CH(Me)OMe	H	H	H	H	COSEt	H	H
A-10	CH(Me)OMe	H	H	H	H	COSEt	Me	H
A-11	CH(Me)OMe	H	H	H	H	COSEt	Et	Et
A-12	OH	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
A-13	OMe	H	H	H	H	COSEt	H	H
A-14	OMe	H	H	H	H	COSEt	Me	H
A-15	OMe	H	H	H	H	COSEt	Et	Et
A-16	OPr	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
A-17	SPr	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
A-18	SOMe	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
A-19	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
A-20	SOEt	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
A-21	SO <sub>2</sub> Et	H	H	H	H	COSEt	Me	Me

【表 1 8】



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
B-1	NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-2	NHAc	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-3	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-4	COMe	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-5	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-6	CONHMe	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-7	CONMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-8	H	F	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-9	H	Cl	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-10	H	Br	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-11	H	I	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-12	H	Me	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-13	H	Et	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-14	H	Pr	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-15	H	Bu	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-16	H	Bu <sup>t</sup>	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-17	H	Ph	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-18	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-19	H	OMe	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-20	H	OEt	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-21	H	OPr <sup>i</sup>	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-22	H	SMe	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-23	H	SEt	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-24	H	SPr <sup>i</sup>	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-25	H	SOMe	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-26	H	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-27	H	NH <sub>2</sub>	H	H	H	COSEt	Me	Me
B-28	H	NHAc	H	H	H	COSEt	Me	Me

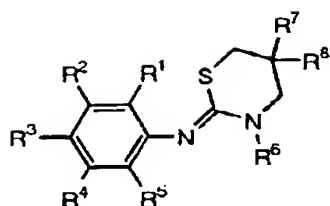
【表 1 9】



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
C-1	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	COSEt	Me	Me
C-2	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	COSEt	Me	Me
C-3	H	COMe	H	H	H	COSEt	Me	Me
C-4	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	COSEt	Me	Me
C-5	H	CONHMe	H	H	H	COSEt	Me	Me
C-6	H	CONMe <sub>2</sub>	H	H	H	COSEt	Me	Me
C-7	H	H	F	H	H	COSEt	Me	Me
C-8	H	H	Br	H	H	COSEt	Me	Me
C-9	H	H	I	H	H	COSEt	Me	Me
C-10	H	H	Me	H	H	COSEt	Me	Me
C-11	H	H	Et	H	H	COSEt	Me	Me
C-12	H	H	Pr	H	H	COSEt	Me	Me
C-13	H	H	Bu	H	H	COSEt	Me	Me
C-14	H	H	Bu <sup>i</sup>	H	H	COSEt	Me	Me
C-15	H	H	Bu <sup>s</sup>	H	H	COSEt	Me	Me
C-16	H	H	Bu <sup>t</sup>	H	H	COSEt	Me	Me
C-17	H	H	Hex	H	H	COSEt	Me	Me
C-18	H	H	Ph	H	H	COSEt	Me	Me
C-19	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	COSEt	Me	Me
C-20	H	H	OMe	H	H	COSEt	Me	Me
C-21	H	H	OEt	H	H	COSEt	Me	Me
C-22	H	H	OPr	H	H	COSEt	Me	Me
C-23	H	H	OPr <sup>i</sup>	H	H	COSEt	Me	Me
C-24	H	H	SMe	H	H	COSEt	Me	Me
C-25	H	H	SEt	H	H	COSEt	Me	Me
C-26	H	H	SPr	H	H	COSEt	Me	Me
C-27	H	H	SPr <sup>i</sup>	H	H	COSEt	Me	Me
C-28	H	H	SOMe	H	H	COSEt	Me	Me

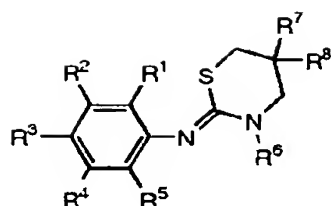


【表 2 0】



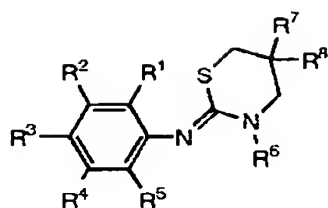
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
D-1	H	H	SO <sub>2</sub> Me	H	H	COSEt	Me	Me
D-2	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	COSEt	Me	Me
D-3	H	H	NHAc	H	H	COSEt	Me	Me
D-4	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	COSEt	Me	Me
D-5	H	H	COMe	H	H	COSEt	Me	Me
D-6	H	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	COSEt	Me	Me
D-7	H	H	CONHMe	H	H	COSEt	Me	Me
D-8	H	H	CONMe <sub>2</sub>	H	H	COSEt	Me	Me
D-9	OMe	OMe	H	H	H	COSEt	Me	Me
D-10	OMe	H	OMe	H	H	COSEt	Me	Me
D-11	OMe	H	H	OMe	H	COSEt	Me	Me
D-12	H	OMe	OMe	H	H	COSEt	Me	Me
D-13	H	OMe	H	OMe	H	COSEt	Me	Me
D-14	OMe	H	Me	H	H	COSEt	Me	Me
D-15	H	OMe	Me	H	H	COSEt	Me	Me
D-16	OMe	H	H	Cl	H	COSEt	Me	Me
D-17	H	OMe	Cl	H	H	COSEt	Me	Me
D-18	H	OMe	OEt	H	H	COSEt	Me	Me
D-19	H	OMe	OPr	H	H	COSEt	Me	Me
D-20	H	OEt	OMe	H	H	COSEt	Me	Me
D-21	H	OPr	OMe	H	H	COSEt	Me	Me

【表 2 1】



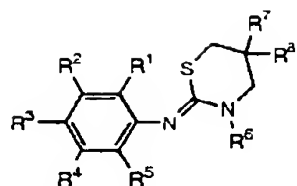
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
E-1	H	OEt	OEt	H	H	COSEt	Me	Me
E-2	H	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	COSEt	Me	Me
E-3	Pr <sup>i</sup>	H	OH	H	H	COSEt	Me	Me
E-4	Pr <sup>i</sup>	H	H	OH	H	COSEt	Me	Me
E-5	Pr <sup>i</sup>	H	Cl	H	H	COSEt	Me	Me
E-6	Pr <sup>i</sup>	H	H	Cl	H	COSEt	Me	Me
E-7	Pr <sup>i</sup>	H	NH <sub>2</sub>	H	H	COSEt	Me	Me
E-8	H	OMe	OMe	OMe	H	COSEt	Me	Me
E-9	OMe	OMe	OMe	H	H	COSEt	Me	Me
E-10	H	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-11	F	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-12	Cl	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-13	Br	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-14	Me	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-15	Et	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-16	Bu	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-17	Bu <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-18	Bu <sup>t</sup>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-19	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSMe	H	H
E-20	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSMe	Me	H
E-21	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSMe	Et	Et
E-22	Hex	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-23	CH <sub>2</sub> OMe	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-24	CH(Me)OMe	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-25	Ph	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-26	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
E-27	OH	H	H	H	H	COSMe	Me	Me

【表 2 2】



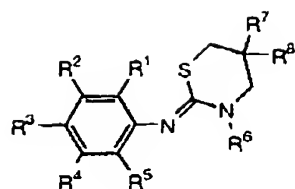
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
F-1	OMe	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-2	OEt	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-3	OPr	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-4	OPr <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-5	SMe	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-6	SEt	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-7	SPr	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-8	SPr <sup>i</sup>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-9	SOMe	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-10	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-11	SOEt	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-12	SO <sub>2</sub> Et	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-13	NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-14	NHAc	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-15	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-16	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-17	COMe	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-18	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-19	CONHMe	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-20	CONMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-21	H	F	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-22	H	Cl	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-23	H	Br	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-24	H	I	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-25	H	Me	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-26	H	Et	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-27	H	Pr	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-28	H	Bu	H	H	H	COSMe	Me	Me
F-29	H	Bu <sup>t</sup>	H	H	H	COSMe	Me	Me

【表 2 3】



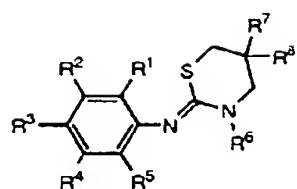
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
G-1	H	Ph	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-2	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-3	H	OMe	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-4	H	OEt	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-5	H	OPr <sup>i</sup>	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-6	H	SMe	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-7	H	SEt	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-8	H	SPr <sup>i</sup>	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-9	H	SOMe	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-10	H	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-11	H	NH <sub>2</sub>	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-12	H	NHAc	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-13	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-14	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-15	H	COMe	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-16	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-17	H	CONHMe	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-18	H	CONMe <sub>2</sub>	H	H	H	COSMe	Me	Me
G-19	H	H	F	H	H	COSMe	Me	Me
G-20	H	H	Cl	H	H	COSMe	Me	Me
G-21	H	H	Br	H	H	COSMe	Me	Me
G-22	H	H	I	H	H	COSMe	Me	Me
G-23	H	H	Me	H	H	COSMe	Me	Me
G-24	H	H	Et	H	H	COSMe	Me	Me
G-25	H	H	Pr	H	H	COSMe	Me	Me
G-26	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	COSMe	Me	Me
G-27	H	H	Bu	H	H	COSMe	Me	Me
G-28	H	H	Bu <sup>i</sup>	H	H	COSMe	Me	Me
G-29	H	H	Bu <sup>s</sup>	H	H	COSMe	Me	Me
G-30	H	H	Bu <sup>t</sup>	H	H	COSMe	Me	Me

【表 2 4】



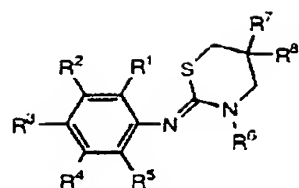
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
H-1	H	H	Pen	H	H	COSMe	Me	Me
H-2	H	H	Hex	H	H	COSMe	Me	Me
H-3	H	H	Oct	H	H	COSMe	Me	Me
H-4	H	H	Ph	H	H	COSMe	Me	Me
H-5	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	COSMe	Me	Me
H-6	H	H	OMe	H	H	COSMe	Me	Me
H-7	H	H	OEt	H	H	COSMe	Me	Me
H-8	H	H	OPr	H	H	COSMe	Me	Me
H-9	H	H	OPr'	H	H	COSMe	Me	Me
H-10	H	H	SMe	H	H	COSMe	Me	Me
H-11	H	H	SEt	H	H	COSMe	Me	Me
H-12	H	H	SPr	H	H	COSMe	Me	Me
H-13	H	H	SPr'	H	H	COSMe	Me	Me
H-14	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	COSMe	Me	Me
H-15	H	H	NHAc	H	H	COSMe	Me	Me
H-16	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	COSMe	Me	Me
H-17	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	COSMe	Me	Me
H-18	H	H	COMe	H	H	COSMe	Me	Me
H-19	H	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	COSMe	Me	Me
H-20	H	H	CONHMe	H	H	COSMe	Me	Me
H-21	H	H	CONMe <sub>2</sub>	H	H	COSMe	Me	Me
H-22	Me	Me	H	H	H	COSMe	Me	Me
H-23	Me	H	Me	H	H	COSMe	Me	Me
H-24	Me	H	H	Me	H	COSMe	Me	Me
H-25	Me	H	H	H	Me	COSMe	Me	Me
H-26	H	Me	Me	H	H	COSMe	Me	Me
H-27	H	Me	H	Me	H	COSMe	Me	Me
H-28	Me	H	Cl	H	H	COSMe	Me	Me
H-29	Cl	H	Me	H	H	COSMe	Me	Me
H-30	OMe	OMe	H	H	H	COSMe	Me	Me

【表 2 5】



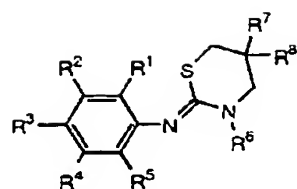
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
J-1	OMe	H	OMe	H	H	COSMe	Me	Me
J-2	OMe	H	H	OMe	H	COSMe	Me	Me
J-3	H	OMe	H	OMe	H	COSMe	Me	Me
J-4	OMe	H	Me	H	H	COSMe	Me	Me
J-5	H	OMe	Me	H	H	COSMe	Me	Me
J-6	OMe	H	H	Cl	H	COSMe	Me	Me
J-7	H	OMe	Cl	H	H	COSMe	Me	Me
J-8	H	OMe	OEt	H	H	COSMe	Me	Me
J-9	H	OMe	OPr	H	H	COSMe	Me	Me
J-10	H	OEt	OMe	H	H	COSMe	Me	Me
J-11	H	OPr	OMe	H	H	COSMe	Me	Me
J-12	H	OEt	OEt	H	H	COSMe	Me	Me
J-13	Pr <sup>i</sup>	H	OH	H	H	COSMe	Me	Me
J-14	Pr <sup>i</sup>	H	H	OH	H	COSMe	Me	Me
J-15	Pr <sup>i</sup>	H	Cl	H	H	COSMe	Me	Me
J-16	Pr <sup>i</sup>	H	H	Cl	H	COSMe	Me	Me
J-17	Pr <sup>i</sup>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	COSMe	Me	Me
J-18	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	NO <sub>2</sub>	COSMe	Me	Me
J-19	NO <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H	H	COSMe	Me	Me
J-20	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	COSMe	Me	Me
J-21	OMe	OMe	OMe	H	H	COSMe	Me	Me
J-22	H	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
J-23	F	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
J-24	Cl	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
J-25	Br	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
J-26	Me	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me

【表 26】



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
K-1	Et	H	H	H	H	CSSMe	H	H
K-2	Pr	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-3	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSMe	H	H
K-4	Bu	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-5	Bu <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-6	Bu <sup>t</sup>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-7	Hex	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-8	Ph	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-9	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-10	OH	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-11	OMe	H	H	H	H	CSSMe	H	H
K-12	OMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	H
K-13	OMe	H	H	H	H	CSSMe	Et	Et
K-14	OPr	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-15	OPr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-16	SPr	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-17	SO <sub>2</sub> Et	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-18	NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-19	NHAc	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-20	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-21	COMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
K-22	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me

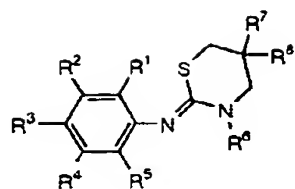
【表 2 7】



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
L-1	CONHMe	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-2	CONMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-3	H	F	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-4	H	Cl	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-5	H	Br	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-6	H	I	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-7	H	Me	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-8	H	Et	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-9	H	Pr	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-10	H	Bu	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-11	H	Bu <sup>t</sup>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-12	H	Ph	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-13	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-14	H	OMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-15	H	OEt	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-16	H	OPr <sup>i</sup>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-17	H	SMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-18	H	SEt	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-19	H	SPr <sup>i</sup>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-20	H	SOMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-21	H	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-22	H	NH <sub>2</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-23	H	NHAc	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-24	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-25	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-26	H	COMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-27	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-28	H	CONHMe	H	H	H	CSSMe	Me	Me
L-29	H	CONMe <sub>2</sub>	H	H	H	CSSMe	Me	Me

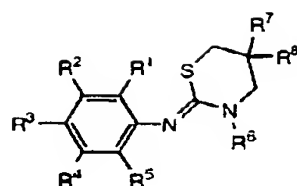


【表 2 8】



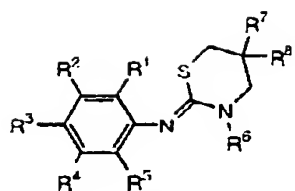
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
M-1	H	H	F	H	H	CSSMe	Me	Me
M-2	H	H	Br	H	H	CSSMe	Me	Me
M-3	H	H	I	H	H	CSSMe	Me	Me
M-4	H	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
M-5	H	H	Et	H	H	CSSMe	Me	Me
M-6	H	H	Pr	H	H	CSSMe	Me	Me
M-7	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	CSSMe	Me	Me
M-8	H	H	Bu	H	H	CSSMe	Me	Me
M-9	H	H	Bu <sup>i</sup>	H	H	CSSMe	Me	Me
M-10	H	H	Bu <sup>s</sup>	H	H	CSSMe	Me	Me
M-11	H	H	Bu <sup>t</sup>	H	H	CSSMe	Me	Me
M-12	H	H	Pen	H	H	CSSMe	Me	Me
M-13	H	H	Hex	H	H	CSSMe	Me	Me
M-14	H	H	Oct	H	H	CSSMe	Me	Me
M-15	H	H	Ph	H	H	CSSMe	Me	Me
M-16	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
M-17	H	H	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
M-18	H	H	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
M-19	H	H	OPr	H	H	CSSMe	Me	Me
M-20	H	H	OPr <sup>i</sup>	H	H	CSSMe	Me	Me
M-21	H	H	SMe	H	H	CSSMe	Me	Me
M-22	H	H	SEt	H	H	CSSMe	Me	Me
M-23	H	H	SPr	H	H	CSSMe	Me	Me
M-24	H	H	SPr <sup>i</sup>	H	H	CSSMe	Me	Me
M-25	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
M-26	H	H	NHAc	H	H	CSSMe	Me	Me
M-27	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
M-28	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
M-29	H	H	COMe	H	H	CSSMe	Me	Me

【表 2 9】



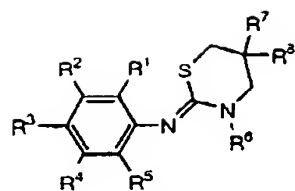
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
N-1	H	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	CSSMe	Me	Me
N-2	H	H	CONHMe	H	H	CSSMe	Me	Me
N-3	H	H	CONMe <sub>2</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
N-4	Me	Me	H	H	H	CSSMe	Me	Me
N-5	Me	H	Cl	H	H	CSSMe	Me	Me
N-6	Cl	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
N-7	OMe	H	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
N-8	OMe	H	H	OMe	H	CSSMe	Me	Me
N-9	OMe	H	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
N-10	H	OMe	Me	H	H	CSSMe	Me	Me
N-11	OMe	H	H	Cl	H	CSSMe	Me	Me
N-12	H	OMe	Cl	H	H	CSSMe	Me	Me
N-13	H	OMe	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
N-14	H	OMe	OPr	H	H	CSSMe	Me	Me
N-15	H	OEt	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
N-16	H	OPr	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
N-17	H	OEt	OEt	H	H	CSSMe	Me	Me
N-18	Pr <sup>i</sup>	H	OH	H	H	CSSMe	Me	Me
N-19	Pr <sup>i</sup>	H	H	OH	H	CSSMe	Me	Me
N-20	Pr <sup>i</sup>	H	Cl	H	H	CSSMe	Me	Me
N-21	Pr <sup>i</sup>	H	H	Cl	H	CSSMe	Me	Me

【表 3 0】



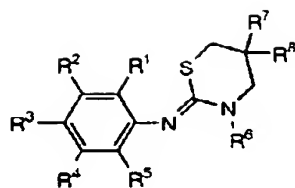
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
O-1	NO <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
O-2	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	CSSMe	Me	Me
O-3	OMe	OMe	OMe	H	H	CSSMe	Me	Me
O-4	H	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-5	F	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-6	Cl	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-7	Br	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-8	Me	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-9	Et	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-10	Pr	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-11	Bu	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-12	Bu <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-13	Bu <sup>t</sup>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-14	Hex	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-15	CH <sub>2</sub> OMe	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-16	CH(Me)OMe	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-17	Ph	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-18	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-19	OH	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-20	OMe	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-21	OPr	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-22	OPr <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
O-23	SEt	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me

【表 3 1】



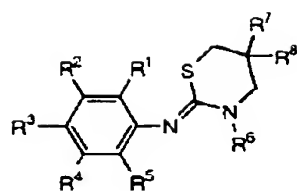
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
P-1	SP <sub>r</sub>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-2	SP <sub>r</sub> <sup>i</sup>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-3	SOMe	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-4	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-5	SOEt	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-6	SO <sub>2</sub> Et	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-7	NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-8	NHAc	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-9	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-10	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-11	COMe	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-12	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-13	CONHMe	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-14	CONMe <sub>2</sub>	H	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-15	H	F	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-16	H	Cl	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-17	H	Br	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-18	H	I	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-19	H	Me	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-20	H	Et	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-21	H	Pr	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-22	H	Bu	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-23	H	Bu <sup>t</sup>	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-24	H	Ph	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-25	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-26	H	OMe	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-27	H	OEt	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-28	H	OP <sub>r</sub> <sup>i</sup>	H	H	H	CSSEt	Me	Me
P-29	H	SMe	H	H	H	CSSEt	Me	Me

【表 3 2】



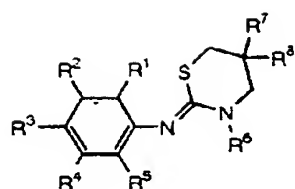
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
Q-1	H	SEt	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-2	H	SPr <sup>i</sup>	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-3	H	SOMe	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-4	H	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-5	H	NH <sub>2</sub>	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-6	H	NHAc	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-7	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-8	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-9	H	COMe	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-10	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-11	H	CONHMe	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-12	H	CONMe <sub>2</sub>	H	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-13	H	H	F	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-14	H	H	Cl	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-15	H	H	Br	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-16	H	H	I	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-17	H	H	Me	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-18	H	H	Et	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-19	H	H	Pr	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-20	H	H	Pr <sup>i</sup>	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-21	H	H	Bu	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-22	H	H	Bu <sup>i</sup>	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-23	H	H	Bu <sup>s</sup>	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-24	H	H	Bu <sup>t</sup>	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-25	H	H	Pen	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-26	H	H	Hex	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-27	H	H	Oct	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-28	H	H	Ph	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-29	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	CSSEt	Me	Me
Q-30	H	H	OMe	H	H	CSSEt	Me	Me

【表 3 3】



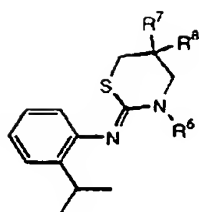
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
R-1	H	H	OEt	H	H	CSSEt	Me	Me
R-2	H	H	OPr	H	H	CSSEt	Me	Me
R-3	H	H	OPr'	H	H	CSSEt	Me	Me
R-4	H	H	SMe	H	H	CSSEt	Me	Me
R-5	H	H	SEt	H	H	CSSEt	Me	Me
R-6	H	H	SPr	H	H	CSSEt	Me	Me
R-7	H	H	SPr'	H	H	CSSEt	Me	Me
R-8	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	CSSEt	Me	Me
R-9	H	H	NHAc	H	H	CSSEt	Me	Me
R-10	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	CSSEt	Me	Me
R-11	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	CSSEt	Me	Me
R-12	H	H	COMe	H	H	CSSEt	Me	Me
R-13	H	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	CSSEt	Me	Me
R-14	H	H	CONHMe	H	H	CSSEt	Me	Me
R-15	H	H	CONMe <sub>2</sub>	H	H	CSSEt	Me	Me
R-16	Me	Me	H	H	H	CSSEt	Me	Me
R-17	Me	H	Me	H	H	CSSEt	Me	Me
R-18	Me	H	H	Me	H	CSSEt	Me	Me
R-19	Me	H	H	H	Me	CSSEt	Me	Me
R-20	H	Me	Me	H	H	CSSEt	Me	Me
R-21	H	Me	H	Me	H	CSSEt	Me	Me
R-22	Me	H	Cl	H	H	CSSEt	Me	Me
R-23	Cl	H	Me	H	H	CSSEt	Me	Me
R-24	OMe	OMe	H	H	H	CSSEt	Me	Me
R-25	OMe	H	OMe	H	H	CSSEt	Me	Me
R-26	OMe	H	H	OMe	H	CSSEt	Me	Me
R-27	H	OMe	OMe	H	H	CSSEt	Me	Me
R-28	H	OMe	H	OMe	H	CSSEt	Me	Me
R-29	OMe	H	Me	H	H	CSSEt	Me	Me
R-30	H	OMe	Me	H	H	CSSEt	Me	Me

【表 3 4】



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
S-1	OMe	H	H	Cl	H	CSSEt	Me	Me
S-2	H	OMe	Cl	H	H	CSSEt	Me	Me
S-3	H	OMe	OEt	H	H	CSSEt	Me	Me
S-4	H	OMe	OPr	H	H	CSSEt	Me	Me
S-5	H	OEt	OMe	H	H	CSSEt	Me	Me
S-6	H	OPr	OMe	H	H	CSSEt	Me	Me
S-7	H	OEt	OEt	H	H	CSSEt	Me	Me
S-8	H	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	CSSEt	Me	Me
S-9	Pr <sup>i</sup>	H	OH	H	H	CSSEt	Me	Me
S-10	Pr <sup>i</sup>	H	H	OH	H	CSSEt	Me	Me
S-11	Pr <sup>i</sup>	H	Cl	H	H	CSSEt	Me	Me
S-12	Pr <sup>i</sup>	H	H	Cl	H	CSSEt	Me	Me
S-13	Pr <sup>i</sup>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	CSSEt	Me	Me
S-14	Pr <sup>i</sup>	H	H	H	NO <sub>2</sub>	CSSEt	Me	Me
S-15	NO <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H	H	CSSEt	Me	Me
S-16	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	CSSEt	Me	Me
S-17	H	OMe	OMe	OMe	H	CSSEt	Me	Me
S-18	OMe	OMe	OMe	H	H	CSSEt	Me	Me

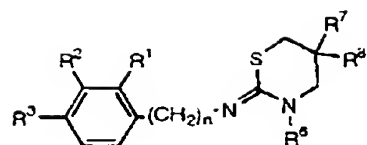
【表 3 5】



	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
T-1	Pr	Me	Me
T-2	Bu	Me	Me
T-3	COMe	Me	Me
T-4	COSPr	Me	Me
T-5	CONHMe	H	H
T-6	CONHMe	Me	Me
T-7	CONHBu	H	H
T-8	CONHBu	Me	Me
T-9	CSOMe	H	H
T-10	CSOMe	Me	Me
T-11	CSNHMe	Me	Me
T-12	CSNHBu	H	H
T-13	CSNHBu	Me	Me
T-14	CSSBu	H	H
T-15	CSSBu	Me	H
T-16	CSSBu	Me	Me
T-17	CSSBu	Et	Et
T-18	SO <sub>2</sub> Me	H	H
T-19	SO <sub>2</sub> Me	Me	Me
T-20	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	Me	Me

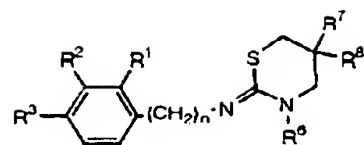


【表 3 6】



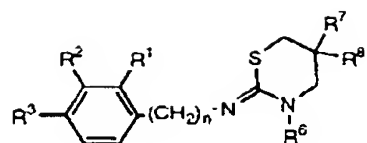
	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$n$	$R^6$	$R^7$	$R^8$
U-1	H	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-2	F	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-3	Cl	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-4	Me	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-5	Et	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-6	Pr	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-7	Pr'	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-8	Bu	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-9	Bu <sup>t</sup>	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-10	OH	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-11	OMe	H	H	1	COSEt	H	H
U-12	OMe	H	H	1	COSEt	Me	H
U-13	OMe	H	H	1	COSEt	Et	Et
U-14	OEt	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-15	OPr	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-16	SH	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-17	SMe	H	H	1	COSEt	Me	Me
U-18	SEt	H	H	2	COSEt	Me	Me
U-19	H	H	H	2	COSEt	Me	Me
U-20	F	H	H	2	COSEt	Me	Me
U-21	Cl	H	H	2	COSEt	Me	Me
U-22	Me	H	H	2	COSEt	Me	Me
U-23	Et	H	H	2	COSEt	Me	Me
U-24	Pr	H	H	2	COSEt	Me	Me
U-25	Pr'	H	H	2	COSEt	Me	Me
U-26	Bu	H	H	2	COSEt	Me	Me

【表 3 7】



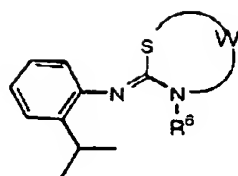
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
V-1	Bu <sup>t</sup>	H	H	2	COSEt	Me	Me
V-2	OH	H	H	2	COSEt	Me	Me
V-3	OMe	H	H	2	COSEt	H	H
V-4	OMe	H	H	2	COSEt	Me	H
V-5	OMe	H	H	2	COSEt	Et	Et
V-6	OEt	H	H	2	COSEt	Me	Me
V-7	OPr	H	H	2	COSEt	Me	Me
V-8	SMe	H	H	2	COSEt	Me	Me
V-9	SEt	H	H	2	COSEt	Me	Me
V-10	H	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-11	F	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-12	Cl	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-13	Me	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-14	Et	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-15	Pr	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-16	Pr <sup>i</sup>	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-17	Bu	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-18	Bu <sup>t</sup>	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-19	OH	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-20	OMe	H	H	1	CSSMe	H	H
V-21	OMe	H	H	1	CSSMe	Me	H
V-22	OMe	H	H	1	CSSMe	Et	Et
V-23	OEt	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-24	OPr	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-25	SH	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-26	SMe	H	H	1	CSSMe	Me	Me
V-27	SEt	H	H	2	CSSMe	Me	Me

【表 3 8】



	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$n$	$R^6$	$R^7$	$R^8$
W-1	H	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-2	F	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-3	Cl	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-4	Me	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-5	Et	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-6	Pr	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-7	Pr <sup>i</sup>	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-8	Bu	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-9	Bu <sup>t</sup>	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-10	OH	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-11	OMe	H	H	2	COSEt	H	H
W-12	OMe	H	H	2	COSEt	Me	H
W-13	OMe	H	H	2	COSEt	Et	Et
W-14	OEt	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-15	OPr	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-16	SMe	H	H	2	CSSMe	Me	Me
W-17	SEt	H	H	2	CSSMe	Me	Me

【表 3 9】



	R <sup>6</sup>	W
X-1	COSEt	
X-2	COSEt	
X-3	COSEt	
X-4	COSEt	
X-5	CSSMe	
X-6	CSSMe	
X-7	CSSMe	
X-8	CSSMe	
X-9	CSSMe	
X-10	CSSMe	
X-11	CSSMe	

【0 0 6 1】

上記の本発明化合物の試験例を以下に示す。

#### 試験例 1 (ヒトCB2受容体結合阻害実験)

ヒトCB2受容体をコードするcDNA配列 (Munro等, Nature, 1993, 365, 61-65) を、動物細胞用発現ベクターであるpSVL SV40 Late Promoter Expression Vector (Amersham Pharmacia Biotech社) のプロモーター下流域に順方向に挿入した。得られた発現ベクターをLipofectAMINE試薬 (Gibco BRL社) を用いて、宿主細胞CHOに使用説明書にしたがってトランスフェクションし、CB2受容体安定発現細胞

胞を得た。

CB2受容体を発現させたCHO細胞から調製した膜標品を、被検化合物及び38,000 dpmの $[^3\text{H}]$ CP55940（終濃度0.5 nM：NEN Life Science Products社製）とともに、アッセイ緩衝液（0.5% 牛血清アルブミンを含む50 mM Tris-HCl緩衝液（pH 7.4）、1 mM EDTA、3 mM  $\text{MgCl}_2$ ）中で、25℃、2時間インキュベーションした後、1% ポリエチレンイミン処理したグラスフィルターGF/Cにて濾過した。0.1% BSAを含む50 mM Tris-HCl緩衝液（pH 7.4）にて洗浄後、液体シンチレーションカウンターにてグラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は10  $\mu\text{M}$  WIN55212-2（US 5081122記載のカンナビノイド受容体アゴニスト、Research Biochemicals International社製）存在下で測定し、特異的結合に対する被検化合物の50%阻害濃度（ $\text{IC}_{50}$ 値）を求めた。

ヒトCB1受容体に対する結合実験は、CB1受容体を安定発現するCHO細胞を上記と同じ方法で作製し、その膜画分を用いて行った。これらの結合実験の結果、得られた被検化合物の各ヒトカンナビノイド受容体に対する $K_i$ 値を表40に示す。表40に示すとおり、本発明の一連の化合物は、CB1受容体に比べてCB2受容体へのCP55940（US 4371720記載のカンナビノイド受容体アゴニスト）の結合を選択的に阻害した。

【表 4 0】

化合物	Ki (nM)	
	CB1受容体	CB2受容体
I-5	>5000	61
I-20	n.t.	127
I-27	n.t.	68
I-23	>5000	29
I-50	>5000	39
I-51	n.t.	23
I-52	n.t.	35
I-56	n.t.	54
I-6	>5000	9
I-57	4134	6
I-69	n.t.	33
I-60	2097	18
I-61	n.t.	84
I-62	n.t.	44
I-63	n.t.	43
I-64	n.t.	79
I-70	n.t.	128
I-122	n.t.	84
I-74	n.t.	48
I-75	n.t.	142
I-77	n.t.	53
I-84	>5000	35
I-85	n.t.	25
I-88	n.t.	125
I-98	n.t.	119
I-108	n.t.	98

n.t.: not tested

## 【 0 0 6 2 】

試験例 2 ( ヒトCB2受容体を介するcAMP生成阻害実験)

ヒトCB2受容体を発現させたCHO細胞に、被検化合物を添加し15分間インキュベーションの後、フォルスコリン（終濃度4  $\mu$ M、SIGMA社）を加えて20分間インキュベーションした。1N HClを添加して反応を停止させた後、上清中のcAMP量をAm

ersham Pharmacia Biotech社製のEIA kitを用いて測定した。フォルスコリン刺激によるcAMP生成をフォルスコリン無刺激に対して100%とし、50%の抑制作用を示す被検化合物の濃度（IC<sub>50</sub>値）を求めた。この結果得られた被検化合物のIC<sub>50</sub>値を表41に示す。表41に示すとおり、本発明のいくつかの化合物は、CB2受容体に対してアゴニスト作用を示した。

【表 4 1】

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
I-5	6.5
I-20	n.t.
I-27	n.t.
I-23	2.6
I-50	n.t.
I-51	2.8
I-52	n.t.
I-56	n.t.
I-6	2.7
I-57	5.5
I-69	n.t.
I-60	n.t.
I-61	n.t.
I-62	n.t.
I-63	n.t.
I-64	n.t.
I-70	n.t.
I-122	n.t.
I-74	n.t.
I-75	n.t.
I-77	n.t.
I-84	n.t.
I-85	n.t.
I-88	n.t.
I-98	n.t.
I-108	n.t.

n.t.: not tested

## 【 0 0 6 3 】

## 【発明の効果】

式（I）及び式（I I）で示される本発明化合物は、カンナビノイド 2 受容体（C B 2 R）に選択的に結合し、C B 2 R アゴニスト作用を示す。従って、カンナビノイド 1 受容体（C B 1 R）に由来する中枢神経系の副作用（幻覚など）を回避することができ、カンナビノイド 1 受容体（C B 1 R）に関連した依存性を引き起こすこともなく、カンナビノイド 2 受容体（C B 2 R）が関与する疾患に対して治療又は予防の目的で使用する事ができる。



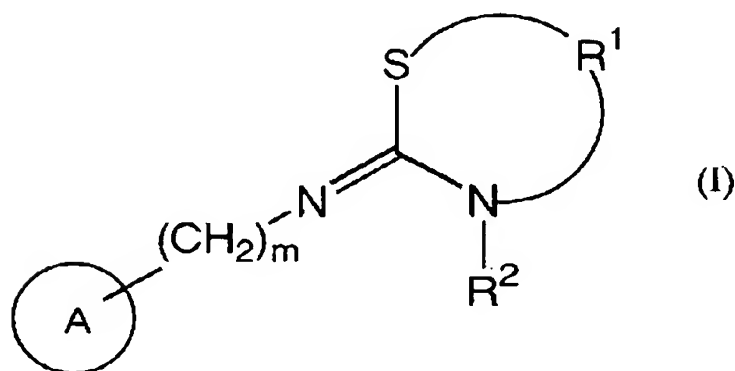
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 カンナビノイド 2 受容体 (CB 2 R) に選択的に結合し、CB 2 R アゴニスト作用を示す化合物を探索する。

【解決手段】 式 (I) で示される本発明化合物が、カンナビノイド 2 受容体 (CB 2 R) に選択的に結合し、CB 2 R アゴニスト作用を示すことを見出した。

【化 1】



(式中、式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアルキレン；R<sup>2</sup>は水素、アルキル、式：-C(=R<sup>5</sup>)-R<sup>6</sup>(式中、R<sup>5</sup>はO又はS；R<sup>6</sup>はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ等)で示される基、又は式：-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>(式中、R<sup>7</sup>はアルキル等)で示される基；mは0～2の整数；Aは置換されていてもよい芳香族炭素環等)

【選択図】 なし

特願平 1 1 - 2 6 0 7 8 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 9 2 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

氏 名

塩野義製薬株式会社